



UNIVERSITA' DI PISA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

***LE ARITMIE VENTRICOLARI NEI PAZIENTI
CON SCOMPENSO CARDIACO***

Relatore

Prof.ssa Rita MARIOTTI

Candidato

Elena MITTERHUBER

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

Ai miei Nonni

A S., un amico speciale

INDICE

RIASSUNTO

INTRODUZIONE

- *Definizione*
- *Fisiopatologia dello Scompenso cardiaco*
- *I sistemi di compenso neuro-umoral*
- *Le classificazioni dello Scompenso cardiaco*
- *Epidemiologia, eziologia e fattori di rischio*
- *Quadro clinico*
- *Diagnostica strumentale e bioumorale*
- *Terapia*

LA MORTE CARDIACA IMPROVVISA NELLO SCOMPENSO CARDIACO

- *Definizione*
- *Epidemiologia ed eziologia*
- *Eziopatogenesi*
- *Genesi delle aritmie*
- *Fisiopatologia della morte cardiaca improvvisa*

- Aritmie specifiche nello Scompenso cardiaco*
- Prevenzione secondaria e primaria della morte improvvisa*
- L'ICD alle origini*
- Struttura e funzionamento di un ICD*
- Le linee guida per la prevenzione della morte improvvisa e il loro mutamento negli anni*
- Rischi e complicanze degli ICD*
- L'efficacia degli ICD nella prevenzione delle aritmie ventricolari e il problema degli shock inappropriati*

SCOPO DELLA TESI

MATERIALI E METODI

RISULTATI

DISCUSSIONE

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

RIASSUNTO

L' insufficienza cardiaca è una delle malattie croniche più diffuse nella popolazione generale, in relazione sia al fatto che rappresenta la naturale evoluzione di gran parte delle patologie cardiache, sia perché il trend epidemiologico è direttamente correlato all'età della popolazione globale in costante aumento¹⁻³.

La morte cardiaca improvvisa è un rischio in cui i pazienti scompensati possono incorrere, in relazione allo svilupparsi di aritmie ventricolari direttamente correlate alle modificazioni della struttura cardiaca, che si verificano nel corso dello stesso scompenso⁴. A sua volta la morte improvvisa può essere la manifestazione iniziale di numerose patologie cardiache⁵, oltre che la causa di decesso nei pazienti con malattia cardiaca nota e clinicamente avanzata: si configura quindi come un importante problema sociale. Molti studi sono quindi stati messi in atto negli ultimi decenni al fine di ottenere mezzi per una corretta prevenzione primaria e secondaria.

Il cardiodefibrillatore impiantabile (ICD) è stato utilizzato fin dagli anni '70 nei pazienti con scompenso cardiaco in associazione alla terapia farmacologica al fine di ridurre il rischio di aritmie ventricolari potenzialmente fatali in questi pazienti e di conseguenza prevenire la morte cardiaca improvvisa⁶. Nel corso dei vari studi condotti per valutarne l'efficacia sono spesso insorte opinioni discordanti sul loro impatto prognostico, infatti, nonostante sia in grado di interrompere con molta efficacia le aritmie ventricolari, vi è un importante rischio di erogazione di shock inappropriati e un peggioramento della qualità di vita del paziente dovuta a un'intensa sintomatologia correlata all'erogazione di shock^{7, 8}. Allo stesso modo importanti sviluppi sono stati fatti per quanto riguarda le linee guida per l'impianto degli ICD in prevenzione primaria e secondaria^{9, 10}.

Questa tesi ha cercato di studiare l'incidenza di aritmie ventricolari nel paziente con scompenso cardiaco e dimostrare l'efficacia degli ICD nel trattamento di queste aritmie e conseguentemente nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa.

Lo studio ha preso in esame 120 pazienti portatori di ICD in prevenzione primaria o secondaria. Di questi 79 erano portatori di ICD bi ventricolare (CRT-D) e 41 di ICD monocamerale. Sono state considerate le caratteristiche anamnestiche, cliniche, bioumorali, ecocardiografiche e la terapia seguita dai pazienti. Inoltre abbiamo analizzato le differenze tra i pazienti con ICD o CRT D, e tra i pazienti che hanno presentato o meno un intervento del dispositivo. Gli episodi aritmici sono stati ricercati a posteriori, mediante l'interrogazione dell'ICD. Ne è risultato che 42 pazienti, corrispondenti al 35% della popolazione in esame, ha sperimentato un episodio aritmico ventricolare che ha richiesto l'intervento del Device. Questo a testimonianza di quanto le aritmie ventricolari continuino ad essere comuni nei pazienti con scompenso cardiaco, nonostante una terapia farmacologica ottimale, e di come l'ICD rappresenti una concreta possibilità di salvezza per questi pazienti. Indipendentemente da tipo di dispositivo i pazienti con EDV peggiore hanno avuto il maggior numero di episodi aritmici e quindi di interventi. Questo a riprova del fatto che la persistenza di un elevato volume telediastolico ventricolare aumenta il rischio aritmogeno, in relazione all'influenza sul rimodellamento cardiaco. Abbiamo potuto confermare l'efficacia della terapia di resincronizzazione (CRT D) nel miglioramento della funzione cardiaca, infatti in questi pazienti la frazione d'eiezione è risultata migliore rispetto ai pazienti con ICD monocamerale. Peggiori sono invece risultate l'EDV e la PAPs, ma questo è da imputare probabilmente ad una maggiore compromissione basale dei pazienti

che ha richiesto la resincronizzazione. Negli stessi pazienti in cui è stato impiantato un CRT D, il numero di interventi del dispositivo è risultato minore rispetto a coloro che avevano l'ICD monocamerale; ne deriva un sostanziale beneficio della resincronizzazione nel diminuire la probabilità di aritmogenesi. Dal punto di vista clinico sono emerse differenze rilevanti per quanto riguarda l'evoluzione della classe NYHA durante il periodo di follow up: abbiamo assistito infatti ad un miglioramento nei pazienti senza interventi, al contrario un peggioramento in presenza di interventi. L'EDV è stato identificato come l'unico fattore predittivo di un maggior rischio di aritmie ventricolari, questo in relazione al contributo che questo parametro ha nel rimodellamento cardiaco. Non abbiamo identificato altri parametri ecocardiografici (TAPSE o PAPs) o bio umorali (elettroliti, funzionalità renale) che potevano predire un'aumentata tendenza all'aritmogenesi. Per quanto riguarda la terapia tutti i pazienti facevano una terapia ottimale contro lo scompenso cardiaco, infatti, quasi la totalità dei pazienti al momento dello studio era in terapia con beta bloccanti.

INTRODUZIONE

Definizione

Secondo la definizione di Braunwald l'insufficienza cardiaca è lo stato fisiopatologico in cui il cuore, a causa di un'anomalia strutturale o funzionale, è incapace di pompare sangue in quantità adeguata alle richieste metaboliche dei tessuti, o è in grado di farlo solo a fronte di un aumento delle pressioni di riempimento ventricolari e quindi con una spesa maggiore di energia¹.

La definizione dell'ESC (European Society of Cardiology) del 2008 analizza invece la patologia dal punto di vista clinico definendo lo scompenso cardiaco come una sindrome caratterizzata da sintomi tipici (dispnea da sforzo e ortostatica, intolleranza allo sforzo e astenia) e segni tipici (tachicardia, tachipnea, versamenti pleurici, rantoli polmonari, turgore delle giugulari, epatomegalia, edemi declivi) accompagnati da evidenza oggettiva di un'alterazione organica o funzionale del cuore a riposo (soffi cardiaci, terzo tono, alterazioni ecografiche, aumento valori ematici del BNP)¹¹.

Fisiopatologia dello Scompenso cardiaco¹

Secondo la definizione di Braunwald et al. l'anomalia della funzione cardiaca può essere strutturale e funzionale, quindi trova la sua eziopatogenesi sia in alterazioni prettamente anatomopatologiche, quali anomalie valvolari o della parete miocardica, sia in alterazioni della sua funzione, quali una ridotta contrattilità cardiaca. Questo concetto è sottolineato dall' American Heart Association (AHA), la quale nelle sue linee guida, definisce lo scompenso come una sindrome clinica complessa che può dipendere da qualsiasi disturbo strutturale o funzionale cardiaco che compromette la capacità del ventricolo di riempirsi e espellere sangue¹⁰.

Per comprendere la fisiopatologia cardiaca possiamo avvalerci di una serie di leggi che riassumono al meglio la dinamica e i complessi meccanismi di funzionamento del muscolo cardiaco.

Prima di tutto la portata cardiaca, ovvero il volume di sangue immesso in circolo al minuto e che corrisponde all'incirca a 5 L/min/mq, è data dal rapporto tra gittata sistolica e frequenza cardiaca ($GC = GS \cdot FC$); a sua volta la gittata sistolica è in funzione di tre determinanti principali che rappresentano le tre leggi fondamentali della meccanica cardiaca: precarico, postcarico e contrattilità.

Il precarico è la pressione di riempimento o il volume di sangue che arriva al cuore durante la diastole, rispettivamente pressione telediastolica e volume telediastolico, ed è direttamente proporzionale alla tensione sviluppata dalle fibre miocardiche durante la diastole. Questa stretta correlazione è regolata dalla legge di Frank-Starling ("con l'aumento della distensione delle fibre miocardiche, e quindi del volume telediastolico del ventricolo sinistro, aumenta la forza di contrazione di ventricolo stesso"); tale aumento deve però avvenire entro certi limiti, ovvero la lunghezza del singolo cardiomiocita non deve superare i 2,2 micron per una contrazione ottimale. Questo spiega il motivo per cui nel caso di sovraccarichi volumetrici il primo meccanismo di compenso sia proprio la capacità delle fibre della parete miocardica di distendersi maggiormente, aumentando la gittata sistolica e evitando l'aumento delle pressioni a monte.

Il postcarico è definito come "la forza che si oppone alla contrazione del cuore in sistole" e corrisponde clinicamente alla pressione arteriosa sistemica. Questa correlazione è spiegata dalla legge di Laplace ($T = P \cdot (r/2h)$) dove T è la tensione sviluppata all'interno del ventricolo sinistro durante la contrazione; P è la pressione

svilupata dalla contrazione; r è il raggio della camera cardiaca ed h corrisponde allo spessore parietale. Tale equazione mostra come all'aumento della pressione sistolica sviluppata dal ventricolo durante la fase sistolica per vincere l'aumento della pressione a valle (postcarico), segua un proporzionale aumento della tensione all'interno dello stesso ventricolo, causata dall'aumentato lavoro che deve mettere in atto il cuore per mantenere tale pressione. Il problema è che tale incremento di lavoro aumenta il consumo miocardico di ossigeno (MVO_2), per cui aumenta le necessità metaboliche del muscolo cardiaco sottoponendolo al rischio di ischemia se non vi è adeguato aumento di flusso coronarico. Per evitare l'aumento dello stress parietale il cuore va incontro a un'ipertrofia compensatoria aumentando lo spessore delle proprie pareti (h), in modo da diminuire la tensione, pur mantenendo una pressione adeguata allo svuotamento. Infatti, secondo la stessa legge di Laplace " h " è inversamente proporzionale a " T ". La contrattilità è la capacità intrinseca delle fibre miocardiche di contrarsi e può essere assimilata all'inotropismo cardiaco.

Nel paziente noi possiamo facilmente valutare il postcarico in quanto corrisponde alla pressione cardiaca, più difficoltoso è dare una misura del precarico e della contrattilità miocardica. Un altro parametro fondamentale nella dinamica cardiaca è la frazione di eiezione. Essa è data dal rapporto tra gittata sistolica e volume telediastolico ($EF = GS / VTD$), e, siccome la GS è pari alla differenza tra volume telediastolico (VTD: volume di sangue contenuto nel ventricolo al termine della diastole) e volume telesistolico (VTS: volume rimasto in ventricolo al termine della sistole), e quindi corrisponde alla quantità di sangue espulsa dal cuore ad ogni sistole, la frazione di eiezione è espressione del volume, espresso in percentuale, del sangue contenuto nel ventricolo

sinistro e che viene pompato in circolo ad ogni contrazione. Il VTS è circa 50-60 ml, il VTD circa 120-130 ml, da ciò deriva che il valore della FE in un individuo sano è maggiore al 55%; per cui una quantità di sangue uguale o maggiore al 55% del volume contenuto in ventricolo deve essere pompato in circolo ad ogni contrazione. Di fronte a queste leggi capiamo come la capacità della pompa cardiaca di assicurare il fabbisogno metabolico agli organi e tessuti dipenda dal precarico, postcarico e dall' inotropismo, e come una qualsiasi alterazione di queste tre variabili oltre i limiti fisiologici, costituisca il primum movens dell'insufficienza cardiaca e il meccanismo di automantenimento.

Il meccanismo fisiopatologico descritto dalla legge di Frank-Starling è importante in tutte le situazioni in cui aumenta il precarico, quindi: patologie valvolari (insufficienza mitralica o aortica), cardiopatie congenite con shunt (difetti interatriali e interventricolari), circolo iperdinamico (ipertiroidismo). Nello scompenso cardiaco di lieve/moderata entità la gittata cardiaca rimane nei limiti della normalità grazie appunto all'aumento del precarico che evita l'aumento della pressione a monte. Con l'aumento del sovraccarico volumetrico però viene superato il limite di efficacia dello stiramento della fibra (2,2 micron), con la conseguenza che si avranno importanti modificazioni strutturali del cuore. L' ipertrofia eccentrica rappresenta l'esito di questi processi. Essa è caratterizzata da anomala distribuzione delle fibre miocardiche, le quali non hanno più una distribuzione concentrica ma eccentrica, con conseguente incapacità a una contrazione ottimale (scompenso sistolico) e aumento del diametro intracavitario.

Al contrario, aumenti del postcarico, che possiamo trovare in patologie valvolari (stenosi aortica) e sistemiche (ipertensione

arteriosa), determinano un aumento della pressione all'interno del ventricolo sinistro e, secondo la legge di Laplace, tutto ciò si ripercuote sull'anatomia del cuore determinando un ipertrofia concentrica. Essa è caratterizzata dall'aumento dello spessore parietale e dalla diminuzione del diametro intracavitario responsabile della difficoltà al riempimento (scompenso diastolico). Inoltre l'ipertrofia permette di superare l'aumento pressorio a valle ma a prezzo di un aumentato fabbisogno di ossigeno (dovuto all'aumento delle dimensioni delle fibrocellule che non è accompagnato da un proporzionale aumento del circolo e microcircolo parietale), portando col tempo alla sofferenza ischemica delle cellule miocardiche fino a un'angina emodinamica. Le porzioni danneggiate della parete saranno sostituite da tessuto fibroso con netta diminuzione della compliance parietale; anche in questo caso avremo col tempo una progressiva dilatazione ventricolare (ipertrofia eccentrica) e quindi scompenso sistolico.

I meccanismi fisiopatologici che portano allo scompenso cardiaco possono quindi essere diversi inizialmente, per poi andare inevitabilmente a incontrarsi e seguire una strada comune: il cuore dilatato non è più in grado di contrarsi in modo adeguato a mantenere la portata cardiaca, inoltre vi è un aumento dello stress parietale con conseguente aumento del fabbisogno di ossigeno; ed è così che anche nell'ipertrofia eccentrica si può avere un'ischemia emodinamica che porta a perdita di tessuto muscolare a favore di tessuto fibroso. Il circolo vizioso che si viene così a creare si basa sulla stretta correlazione tra aumento di tessuto fibroso e dilatazione progressiva delle camere cardiache: il tessuto fibroso, con compliance minore rispetto al tessuto muscolare, si allunga progressivamente sotto la pressione intracavitaria, determinando aumento della tensione parietale e conseguente aumento del

fabbisogno di ossigeno che, se non soddisfatto, porta ad ulteriore sostituzione fibrotica.

Bisogna anche considerare come nell'uomo la morfologia ellissoide del muscolo cardiaco sia funzionale alla sua meccanica: le fibre miocardiche hanno un orientamento tale da esercitare una contrazione ottimale. Se il cuore dilatandosi diventa sferico viene alterato l'orientamento delle fibre muscolari con conseguente perdita di sincronia e sinergia di contrazione.

Altra proprietà del muscolo cardiaco abbiamo detto essere l'inotropismo, definito come la capacità intrinseca del cuore di contrarsi, o meglio, la capacità del miocardio di rispondere a uno stimolo elettrico sviluppando contrazione. La contrazione del miocardio è analoga a quella degli altri muscoli scheletrici, essendo analoga la struttura contrattile di base, il sarcomero. Esso è composto da filamenti sottili di actina e spessi di miosina. All'actina si legano le proteine troponina e tropomiosina, la prima composta da tre subunità (C, T e I), di cui una (C) lega il calcio. Il potenziale d'azione che arriva alla fibra causa l'apertura di canali per il calcio a voltaggio dipendenti presenti sulla membrana cellulare e sul reticolo sarcoplasmatico; in questo modo il calcio extracellulare e quello immagazzinato nel reticolo sarcoplasmatico si liberano nel citosol e si legano alla troponina, generandone una modificazione nella struttura. Grazie a questa modificazione la tropomiosina, che a riposo occupa i siti di legame per la miosina, subisce uno spostamento, lasciando scoperti i siti sul filamento di actina che possono quindi legare le teste della miosina; questa, consumando ATP, trascina il filamento di actina verso il centro del sarcomero accorciando la fibra muscolare.

L'insieme di processi compresi tra l'arrivo del potenziale d'azione e l'inizio della contrazione è detto **accoppiamento eccitazione-**

contrazione (accoppiamento elettro-meccanico). Terminata la contrazione il calcio torna in parte ad essere sequestrato nel reticolo sarcoplasmatico e in parte viene espulso dalla cellula attraverso scambiatori come $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ e la fibra si rilascia. In caso di morte della cellula il calcio non viene più reimmagazzinato nel reticolo dopo l'ultima contrazione e resta nel citosol, continuando a determinare uno stato di contrazione.

La forza di contrazione può essere modulata dal sistema parasimpatico e simpatico. Il sistema simpatico ha un effetto inotropo positivo, aumenta cioè la forza di contrazione aumentando la quantità di calcio citosolico e quindi il numero di legami tra actina e miosina; esso ha anche un effetto lusitropo positivo, ovvero aumenta la velocità di rimozione del calcio al termine della contrazione, facilitando quindi il rilasciamento della fibre. Il sistema parasimpatico invece, tramite il nervo vago, ha effetto inotropo negativo che, tuttavia è trascurabile, in quanto non innerva i ventricoli. La riduzione della contrattilità si ritrova a sua volta in numerose patologie caratterizzate da perdita dell'inotropismo per perdita di tessuto miocardico (infarto del miocardio, miocardite) o disfunzione contrattile (cardiomiopatie dilatative primitive e secondarie). La causa principale di insufficienza cardiaca, la malattia coronarica ischemica, rientra proprio in questa categoria, perché a causa della cicatrice fibrosa che residua dalla necrosi, si viene a determinare la perdita sia di tessuto contrattile che di tessuto di conduzione.

Questo aspetto introduce un altro importante meccanismo eziopatogenetico dello scompenso cardiaco: le anomalie di conduzione. Esse possono essere una delle cause di insorgenza o di progressione della patologia. I rapporti tra scompenso cardiache e aritmie sono quanto mai complessi. Lo scompenso cardiaco di per se

è una condizione che presenta un elevato grado di aritmogenicità. Infatti comporta modifiche strutturali della parete cardiaca (dilatazione, ipertrofia) tali da provocare una sofferenza tissutale diffusa che coinvolge il miocardio. A questa spesso si aggiungono squilibri ionici spontanei legati ai meccanismi di compenso neuromorali (messi in atto dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e dal sistema nervoso simpatico), o legati alla terapia farmacologica dello scompenso. Tutti questi fattori favoriscono la genesi di aritmie, sia a livello atriale che ventricolare. Le aritmie inoltre, sia bradicardizzanti che soprattutto tachicardizzanti, possono verificarsi in molte cardiopatie anche in assenza di scompenso, ma esse stesse possono rompere un equilibrio emodinamico precario deteriorando rapidamente la funzione cardiaca e portando quindi all'insufficienza cardiaca. Infine esistono condizioni miste in cui lo scompenso sostiene le aritmie e queste a loro volta provocano o peggiorano lo scompenso innescando un circolo vizioso che tende ad autoalimentarsi.

I sistemi di compenso neuro-umorali

Tra i meccanismi fisiopatologici che rivestono un ruolo centrale nel mantenimento dello scompenso cardiaco e che contribuiscono alla sua irreversibilità troviamo anche l'attivazione dei sistemi di compenso neuromorali, col quale termine intendiamo il sistema nervoso simpatico e il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA). L'attivazione di tali meccanismi è vitale in situazioni di compromissione acuta della portata cardiaca che compromettono la sopravvivenza del soggetto; esempio ne è la rapida riduzione della volemia in seguito ad emorragia. Tuttavia sono per loro natura

destinati ad esaurirsi in tempi brevi nel momento in cui viene ripristinato la normale emodinamica. Infatti questi sistemi di compenso trasposti in un quadro clinico cronico come l'insufficienza cardiaca, determinano effetti deleteri.

Il sistema nervoso simpatico^{1, 12}

Dobbiamo premettere che a causa della disfunzione sistolica nell'insufficienza cardiaca si viene a compromettere la portata; questo viene considerato dai sistemi di mantenimento della volemia come un effettiva perdita del volume ematico circolante, mentre invece il volume ematico rimane invariato e anzi aumenta a livello del distretto venoso. I barocettori presenti a livello del glomo carotideo attivano il sistema nervoso simpatico, che, stimola la secrezione di noradrenalina a livello centrale, la quale si andrà poi a legare ai recettori presenti a livello dei vasi cutanei e di altri organi e tessuti, determinando vasocostrizione periferica. In questo modo il sangue viene dirottato dal distretto cutaneo e splancnico ai tessuti nobili (cuore e cervello), l'irrorazione dei quali è indispensabile per la sopravvivenza. Non solo, il sistema simpatico tramite il legame coi recettori B1 presenti a livello cardiaco, determina un aumento della frequenza cardiaca col fine di aumentare la portata cardiaca; ma questo, oltre che determinare un aumento del lavoro cardiaco porta anche al rischio di sviluppare aritmie e apoptosi dei miociti per tossicità diretta sulle cellule miocardiche.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone^{1, 13, 14}

Il rene è tra i primi organi a cui è sacrificata l'irrorazione, ciò determina una diminuzione della filtrazione glomerulare e di conseguenza una diminuzione della produzione di preurina. A livello dell'apparato iuxtaglomerulare le cellule della macula densa

reagiscono alla diminuzione della concentrazione di sodio e della quantità di preurina stimolando la secrezione di renina, ormone che andrà a trasformare l'angiotensinogeno in angiotensina I, la quale a sua volta verrà trasformata dall'enzima ACE tissutale e polmonare in angiotensina II. L'angiotensina II ha molteplici azioni: vasocostrittore diretto, attivatore del sistema nervoso simpatico, stimolatore della fibrogenesi a livello vasale ed endocardico, e inoltre stimola a livello surrenale la produzione di aldosterone. L'ultimo passo verso la ritenzione idro-salina viene svolta dallo stesso aldosterone, il quale agisce a livello del tubulo collettore sulla pompa sodio-potassio, determinando la ritenzione di sodio a discapito di una perdita di potassio; in tal modo, sfruttando l'effetto osmotico del sodio, determina un aumento della volemia. L'aumentato volume di sangue circolante non è però controbilanciato da un conseguente aumento della portata cardiaca, per cui aumenta la quantità di sangue e la pressione a livello del versante venoso che determina passaggio di liquido dal distretto vascolare a quello interstiziale, il cosiddetto terzo spazio. Questo provoca congestione a livello di multipli distretti: splancnico, arti inferiori, polmone. L'azione dell'aldosterone non si riduce esclusivamente alla ritenzione idro-salina ma agisce anche attraverso l'attivazione del sistema nervoso simpatico e la stimolazione del rimodellamento cardiaco e vasale.

Vediamo quindi anche l'importanza delle modificazioni che avvengono a livello vascolare: con la vasocostrizione vascolare e il rimodellamento fibrotico si viene a creare il presupposto per un'aterosclerosi la cui progressione può peggiorare una dinamica già compromessa a livello cardiaco determinando ischemia. Inizialmente i sistemi che determinano vasocostrizione, ritenzione idro-salina e rimodellamento sono controbilanciati da sostanze che

determinano vasodilatazione, diuresi e inibizione della crescita cellulare: il NO e le PGE vengono prodotte a livello dell'endotelio come reazione all'aumentata vasocostrizione mediata dal SNS e dal SRAA determinando vasodilatazione, il BNP (Brain Natriuretic Peptide) viene prodotto dai miociti del ventricolo in reazione alla distensione delle pareti miocardiche a causa dell'aumento della volemia o della pressione ed agisce stimolando la diuresi. Col tempo questi meccanismi vengono sopraffatti e si hanno perciò le manifestazioni cliniche di scompenso cardiaco.

Classificazioni dello Scompenso cardiaco^{1, 10, 15}

In base alla conoscenza di questi meccanismi fisiopatologici è stato possibile elaborare classificazioni in grado di inquadrare al meglio la malattia Insufficienza cardiaca. Una delle prime classificazioni si basava sulla distinzione clinica di scompenso "anterogrado" e "retrogrado" in base alla presenza di segni e sintomi che potevano essere ricondotti rispettivamente a un'insufficiente eiezione di sangue da parte del ventricolo sinistro (astenia, problemi di perfusione) o alla presenza di una stasi ematica a monte del ventricolo (edemi declivi, dispnea). Questa classificazione si è subito dimostrata troppo riduttiva essendo nella maggior parte dei casi il quadro clinico dello scompenso caratterizzato da entrambe le manifestazioni cliniche retrograde e anterograde. Tuttavia a questa classificazione va il merito di avere per prima sostenuto la teoria per cui lo scompenso cardiaco destro fosse la conseguenza dello scompenso retrogrado sinistro: ovvero l'aumento delle pressioni a monte del ventricolo sinistro causa dapprima ipertensione venosa polmonare (con sintomi di congestione polmonare) e poi insufficienza ventricolare destra (con accumulo di liquido a monte delle sezioni destre e conseguenti edemi generalizzati). Invece lo

scompenso anterogrado correla le manifestazioni cliniche dell'insufficienza cardiaca con l'inadeguata portata ematica, che provoca ipoperfusione periferica con sintomi in base ai vari distretti colpiti: confusione mentale (cervello), astenia (sistema muscolo scheletrico), ritenzione idrica (reni). Un' altra classificazione distingue due tipi di scompenso cardiaco in base alla velocità di insorgenza del quadro clinico, importante per permettere ai meccanismi compensatori di venire attivati. Nell'insufficienza cardiaca acuta, la quale può essere scatenata da un infarto esteso o da una tachiaritmia sostenuta, si verifica una riduzione repentina della portata cardiaca e un aumento improvviso della quantità di sangue che si accumula a monte, determinando un quadro di shock cardiogeno ed edema polmonare; al contrario se la stessa alterazione anatomica o funzionale si sviluppa gradualmente entrano in gioco meccanismi di compenso di che permettono la cronicizzazione del processo. Se prendiamo in considerazione la gittata cardiaca, possiamo distinguere l'insufficienza cardiaca "a bassa gittata" e "ad alta gittata". La prima è caratterizzata da una bassa portata cardiaca, responsabile di vasocostrizione sistemica e diminuzione della pressione differenziale e caratterizza solitamente lo scompenso primitivamente cardiovascolare; la seconda invece è più frequentemente sinonimo di scompenso secondario provocato da patologia extracardiaca (tireotossicosi, anemia), ed è caratterizzata da pressione differenziale aumentata o normale. Arriviamo poi alla classificazione che più di tutte analizza il substrato fisiopatologico dell'insufficienza cardiaca: in base alla definizione di Braunwald dovremmo ricercare l'alterazione anatomica o funzionale che provoca una portata cardiaca insufficiente per le esigenze periferiche. In base alla funzione deteriorata possiamo quindi distinguere scompenso "sistolico" e scompenso "diastolico". Per cui in un

paziente in cui sarà primitivamente compromessa la capacità eiettiva rientrerà nello scompenso sistolico e avrà prevalentemente sintomi di astenia e intolleranza all'esercizio fisico, mentre il paziente con primitiva alterazione di riempimento nello scompenso diastolico e presenterà sintomi e segni di ritenzione di fluidi (dispnea ed edemi declivi). Nonostante vi siano patologie con solo compromissione sistolica (IMA), e con isolata compromissione diastolica (miocardiopatia ipertrofica), è difficile scindere due aspetti patogenetici della stessa malattia, che infatti nella maggioranza dei casi sono contemporaneamente presenti. Esempio ne è la cardiopatia ischemica cronica in cui, a causa dell'ischemia, vi è sia perdita della contrattilità (insufficienza sistolica), sia riduzione della compliance parietale per la sostituzione fibrotica (insufficienza diastolica). Alla luce di questa evidenza si è reso necessario cercare un parametro che consentisse di suddividere i pazienti in modo da instaurare una terapia adeguata al tipo e all'entità del deterioramento della funzione cardiaca.

Un ulteriore classificazione è stata quindi elaborata sulla base della alterazione della frazione d'eiezione (EF), parametro tra i più fedeli nel valutare la gravità dello scompenso e di stratificare i pazienti. Entrambe le linee guida ESC (European Society of Cardiology) del 2012 e AHA (American Heart Association) 2013 sono concordi nel distinguere i pazienti in base alla EF, sulla base dell'osservazione che una diversa frazione di eiezione è correlata a caratteristiche epidemiologiche, sintomatologiche, comorbidità, prognosi e regimi terapeutici diversi, oltre che essere il parametro principale su cui si stratificano i pazienti nei vari trial. Possiamo quindi distinguere scompenso a "ridotta EF" (REF: "Reduced Ejection Fraction") o a "EF preservata" (PEF: "Preserved Ejection Fraction"), ovvero considerare l'insufficienza cardiaca come un ampio range di

situazioni fisiopatologiche che va dal paziente con dimensioni cardiache ancora nella norma e con EF mantenuta, al paziente con cuore dilatato e ridotta EF. Il motivo per cui si è abbandonata la distinzione tra scompenso sistolico e diastolico, è che possono coesistere alterando in vario modo la EF. Nella categoria di scompenso con bassa frazione di eiezione rientrano pazienti che per definizione hanno una EF minore o uguale a 40%; al di sotto di tale valore troviamo diversi livelli di gravità. Solitamente questa situazione si accompagna a una dilatazione delle camere cardiache e la malattia ischemica ne è la causa principale. Nella categoria di scompenso con frazione d'eiezione preservata rientrano pazienti che hanno EF superiore a 50-55%; nel range tra 40% e 50%, definito come gruppo intermedio rientrano soggetti con EF non del tutto normale ma senza evidenza di riduzione della funzione sistolica. Solitamente la PEF si accompagna a una funzione sistolica mantenuta a fronte di un aumento della pressione diastolica, necessario per mantenere una adeguata EF. In virtù del fatto che alcune patologie possono determinare una sintomatologia simile a quella dello scompenso con PEF in assenza di un diretto coinvolgimento miocardico (ipertiroidismo), questa categoria richiede il soddisfacimento di ben precisi criteri: evidenza di sintomi di scompenso cardiaco, evidenza di preservata EF, evidenza di anomalie alla funzione diastolica al Doppler. La patologia che più frequentemente può portare a insufficienza cardiaca con PEF è l'ipertensione arteriosa.

Da un punto di vista clinico e terapeutico la classificazione dello scompenso cardiaco segue le due principali stadiazioni della NYHA (New York Heart Association) e della ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation)/ (American Heart Association). La prima fornisce una visione clinica della malattia focalizzandosi sui due

principali segni e sintomi: l'intolleranza all'esercizio fisico e la dispnea; al contrario la seconda descrive la progressione della malattia verso stadi di gravità sempre più elevata. La classificazione della AHA riconosce nell'eziopatogenesi dello scompenso sia fattori di rischio che la presenza di anomalie strutturali del miocardio. Essa identifica quattro diversi stadi di gravità clinica tendenti naturalmente alla progressione e ciascuno non suscettibile di regressione allo stadio precedente. Inoltre il passaggio di gravità da uno stadio all'altro è correlato alla diminuzione della aspettanza di vita e all'aumento delle concentrazioni di BNP, che ha un ruolo centrale nell'attivazione dei sistemi neuroumorali che mantengono e fanno progredire l'insufficienza cardiaca. Presidi terapeutici variano a seconda dello stadio e vanno dal controllo o abolizione dei fattori di rischio, al trattamento delle patologie alla base delle modificazioni strutturali fino al controllo della morbidità e mortalità negli stadi finali C e D. La classificazione funzionale della NYHA invece prende in considerazione l'entità della compromissione clinica distinguendo le seguenti classi di pazienti: **classe1**: nessuna limitazione dell'attività fisica ordinaria; **classe2**: leggera limitazione dell'attività fisica per sforzi ordinari (salire le scale); **classe3**: limitazione nelle normali attività quotidiane come lavarsi; **classe4**: pazienti sintomatici a riposo. Seppur non si basi su fattori riproducibili la classificazione funzionale della NYHA si è dimostrata un predittore indipendente di mortalità. Se vogliamo unire le due stadiazioni avremo: **classe A**: ad alto rischio di scompenso cardiaco, ma in assenza di anomalie strutturali del cuore e segni e sintomi tipici di scompenso; **Classe B**: presenza di malattia cardiaca strutturale ma senza segni e sintomi di scompenso. Classe NYHA 1; **Classe C**: patologia strutturale cardiaca con sintomi attuali o passati di

scompenso. Classe NYHA 2, 3 o 4; **Classe D**: scompenso cardiaco refrattario. Classe NYHA 4.

Epidemiologia, eziologia e fattori di rischio

Secondo le ultime linee guida dell'AHA l'incidenza dello scompenso cardiaco negli Stati Uniti si è dimostrata stabile negli ultimi anni, con più di 650 000 nuovi casi diagnosticati annualmente¹⁰. La prevalenza è destinata ad aumentare, in relazione all'aumento dell'età media della popolazione; interessa infatti circa il 10% dei soggetti di età superiore ai 75 anni¹.

Sebbene la sopravvivenza sia stata incrementata dalle moderne terapie, la mortalità si è mantenuta intorno al 50% a 5 anni dalla diagnosi¹⁰. Secondo le casistiche ARIC le percentuali di fatalità dopo ospedalizzazione a 30 giorni, 1 anno e 5 anni sono rispettivamente del 10,4%, 22,4% e 2,3%¹⁶. Un ulteriore studio di popolazione evidenziato come le percentuali di sopravvivenza differiscano anche in base allo stadio della classificazione AHA, per cui nelle classi A, B e C la sopravvivenza sarà rispettivamente del 97%, 96%, 75%, con un drastico calo al 20% nello stadio D¹⁷. Tuttavia questi dati si riferiscono ai pazienti con REF e non si possono sovrapporre ai pazienti con PEF.

Sempre secondo l'AHA¹⁰, più della metà dei pazienti con insufficienza cardiaca (HF: Heart Failure) ha una ridotta frazione d'eiezione (HF-REF); questo è anche il meccanismo fisiopatologico meglio conosciuto e su cui si è sviluppata negli anni una terapia ottimale. La cardiopatia ischemica è causa di circa i 2/3 dei casi di HF-REF, essendo la sua naturale evoluzione nella cardiomiopatia dilatativa.

Il termine cardiomiopatia dilatativa, a sua volta, deve essere inteso come un ampio ed eterogeneo gruppo di anomalie miocardiche

caratterizzate da dilatazione e depressione della contrattilità ventricolare. Per cui possiamo trovare cardiomiopatie da cause genetiche, metaboliche (diabete), endocrine (ipotiroidismo) tossiche (alcol, farmaci), infettive (hiv), da miocarditi, autoimmuni, da causa aritmica (tachicardiomiopatia), da stress (takotsubo).

Anche secondo l'ESC¹⁵ i pazienti con REF sembrano avere un profilo epidemiologico ed eziologico diverso dai pazienti con PEF: questi ultimi sono tendenzialmente più anziani, di sesso femminile e sembrano avere meno incidenza di malattie coronariche e più spesso ipertensione e fibrillazione atriale. Ed è proprio in relazione alla diminuita incidenza di malattia coronarica che sembrano avere una prognosi migliore.

Per quanto riguarda i fattori di rischio dello scompenso è indispensabile conoscerli per intervenire su questi in modo da evitare o rallentare la progressione verso lo scompenso. L'ipertensione arteriosa è sicuramente il più importante fattore di rischio modificabile dello scompenso, è stato infatti visto che uomini e donne con aumento della pressione arteriosa, soprattutto sistolica, hanno un aumentato rischio di sviluppare insufficienza cardiaca rispetto i normotesi. Ne consegue che il trattamento a lungo termine dell'ipertensione è in grado di ridurre del 50% il rischio di scompenso ed è quindi uno dei cardini della diminuzione dell'incidenza di questa patologia¹⁰.

Altri fattori di rischio sono le alterazioni metaboliche come diabete mellito, obesità e ipercolesterolemia, in virtù del fatto che sono i principali fattori di rischio delle patologie cardiache che esitano nello scompenso. Inoltre vi è l'importante ruolo che l'infiammazione sistemica causata da queste disfunzioni metaboliche ha nel deterioramento della funzione cardiaca attraverso la produzione di citochine e sostanze pro infiammatorie che contribuiscono al

rimodellamento cardiaco provocando apoptosi di miociti ed espressione dei geni fetali¹⁰.

Quadro clinico'

Le manifestazioni cliniche dell'insufficienza cardiaca variano a seconda di diversi fattori: età del paziente, eziologia, velocità di deterioramento della funzione cardiaca, meccanismi di compenso, comorbidità. Per cui l'insufficienza cardiaca può manifestarsi con un ampio spettro di quadri clinici che vanno da forme più attenuate, che si manifestano solo sotto stress, a forme più avanzate in cui la pompa cardiaca non è capace a mantenere una portata adeguata neanche a riposo. Un importante problema che è anche il responsabile di molte diagnosi misconosciute, è il fatto che il quadro clinico del paziente con insufficienza cardiaca ha aspetti in comune con varie patologie, in primis quelle polmonari. In particolare diventa veramente complesso effettuare una diagnosi differenziale corretta in presenza di comorbidità respiratorie, quali per esempio BPCO. Nonostante queste difficoltà, si rende necessario effettuare una corretta diagnosi clinica, in quanto è proprio dall'esame obiettivo e dall'analisi dei segni e sintomi che possiamo formulare un primo sospetto di insufficienza cardiaca e mandare poi il paziente agli approfondimenti diagnostici strumentali. I "Criteri di Framingham" ci consentono di individuare gli aspetti clinici più patognomonic di insufficienza cardiaca (criteri maggiori) e quelli meno specifici (criteri minori), in modo da formulare un sospetto clinico il più vicino possibile alla realtà. I criteri maggiori comprendono: ortopnea o dispnea parossistica notturna, turgore delle vene giugulari, rantoli, cardiomegalia, edema polmonare acuto, ritmo di galoppo, aumento della pressione venosa centrale, rallentamento del circolo, reflusso epatogiugulare, risposta alla

terapia farmacologica dello scompenso. I criteri minori sono invece comuni a molte altre patologie, tuttavia in associazione alla presenza di criteri maggiori permettono di stabilire una più elevata probabilità clinica. Questi comprendono: edemi declivi, tosse notturna, dispnea da sforzo, epatomegalia, versamento pleurico, tachicardia ($FC > 120$ bpm).

La dispnea come sintomo cardinale

La dispnea è classicamente definita come un'aumentata percezione del proprio respiro accompagnata dalla sensazione di difficoltà respiratoria. La ritroviamo, nell'insufficienza cardiaca, sia nei criteri maggiori che in quelli minori, in relazione alle differenti modalità di insorgenza che la rendono più o meno specifica del quadro clinico. Prima di tutto la gravità di questo sintomo, che correla con la gravità dell'insufficienza cardiaca, si può formulare mediante la valutazione del livello di sforzo necessario alla sua insorgenza. La classificazione funzionale della NYHA, come spiegato precedentemente, permette di dividere i pazienti in classi diverse a seconda della gravità del sintomo dispnea. Avremo di conseguenza: la dispnea da sforzo, che ha gravità diversa in base al grado di sforzo necessario a provocarle, l'ortopnea, la dispnea parossistica notturna, la dispnea a riposo e infine l'edema polmonare acuto. La dispnea da sforzo è quella meno specifica dell'insufficienza cardiaca, in quanto possiamo ritrovarla in patologie extracardiache (BPCO, anemia) e in condizioni parafisiologiche (esercizio fisico in soggetti poco allenati). Tuttavia è sempre presente nell'insufficienza cardiaca e, col progredire della patologia, diminuisce l'intensità dell'esercizio che provoca affanno. L'ortopnea può essere definita come quella dispnea che insorge in posizione supina e che migliora con il sollevamento della testa, per esempio con dei cuscini. Questo viene spiegato dal fatto che in

posizione supina viene facilitato lo spostamento del sangue dal comparto extra toracico a quello intratoracico in quanto il flusso venoso non incontra più la resistenza della forza di gravità. Inoltre durante la posizione supina prolungata vengono riassorbiti i liquidi sconfinati nel terzo spazio, che rientrano nel compartimento vascolare. Tuttavia il ventricolo insufficiente non è in grado di aumentare la gittata a fronte di un aumentato ritorno venoso, per cui il sangue si accumula a monte e aumenta la pressione venosa polmonare, causando edema interstiziale, ridotta compliance polmonare e, di conseguenza, dispnea. La dispnea parossistica notturna è invece un livello di gravità superiore all'ortopnea. La sua manifestazione classica consiste in attacchi di dispnea parossistica che si verificano durante la notte, accompagnati da sensazione di ansia e soffocamento, e che provocano il drammatico risveglio del paziente, il quale è costretto ad assumere la posizione seduta per recuperare un'adeguata ossigenazione. In realtà vediamo come questa dispnea sia non lontana dal vero e proprio edema polmonare, la differenza solo il fatto che, in questo caso, il processo di imbibizione polmonare riesce ad autolimitarsi. Al contrario dell'ortopnea, in cui è sufficiente sollevare il capo o sedersi per qualche minuto per trovare sollievo, in questo caso i pazienti sono costretti a mantenere la posizione seduta anche per più di mezz'ora. L'edema polmonare acuto è un quadro clinico che caratterizza lo scompenso cardiaco acuto, il quale può esordire de novo (per esempio in seguito ad IMA esteso), oppure costituire una delle possibili evoluzioni dello scompenso cardiaco cronico. In quest'ultimo caso si arriva in modo cronico ad una condizione di estrema insufficienza di pompa che porta a shock cardiogeno e conseguente edema polmonare. Il meccanismo fisiopatologico si fonda su un rapido aumento della pressione venosa polmonare, la

quale eccede le capacità di riassorbimento del liquido in eccesso da parte dei vasi sanguigni e linfatici, e inoltre, trattandosi di un evento acuto, impedisce la capacità di mettere in atto meccanismi di compenso che sono invece possibili nel caso di un aumento cronico di pressione. Di conseguenza, il liquido trasudato dai capillari e dalle vene polmonari, si riversa rapidamente negli alveoli rendendo impossibili gli scambi gassosi e provocando quindi una grave ipossiemia potenzialmente letale.

I segni clinici

Sempre secondo i criteri di Framingham, nel corso dell'esame obiettivo del paziente, possiamo individuare segni clinici più o meno specifici di insufficienza cardiaca. Tra quelli più specifici troviamo il turgore delle giugulari, espressione di un'aumentata pressione venosa centrale (PVC) che si ripercuote in atrio destro, la cui pressione intracavitaria può raggiungere i 15-20 mmHg dai 2 mmHg fisiologici. In alcuni casi possiamo addirittura assistere alla pulsazione sistolica delle stesse vene, espressione di insufficienza tricuspide. Altro segno di aumento della PVC è la presenza di un reflusso epatogiugulare, che può essere messo in evidenza dall'esercizio di una pressione a livello del fegato; in questo modo stimoliamo il sangue presente nel fegato a raggiungere l'atrio destro e a provocare un aumento del turgore delle giugulari. L'ipertensione venosa centrale può essere quindi indagata mediante l'ispezione delle vene giugulari: il paziente deve avere il capo inclinato a circa 45° sullo sterno; il limite superiore del turgore giugulare non supera i 4 cm in condizioni normali (corrispondente a un valore di circa 10 mmHg della PVC). Inoltre normalmente con l'inspirazione la PVC diminuisce, in quanto la diminuzione della pressione intratoracica permette un più rapido afflusso di sangue venoso ai polmoni; al

contrario nei pazienti scompensati (e in quelli con pericardite costrittiva) avviene il contrario. Questo reperto prende il nome di segno di Kussmaul. I rantoli polmonari sono caratteristici dell'insufficienza cardiaca. Essi derivano dalla trasudazione di liquido negli alveoli e nei bronchioli e sono solitamente auscultabili a livello delle basi polmonari. Per quanto riguarda i reperti obiettivi cardiaci, la cardiomegalia si ritrova nella maggior parte dei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata, pur non essendo molto specifica; come conseguenza potremo avere la comparsa di soffi, espressione di dilatazione degli anuli valvolari. Più specifici sono i toni aggiunti, che, associati ai toni normali, vanno a costituire il cosiddetto ritmo di galoppo. Più frequentemente in corso di insufficienza cardiaca si sviluppa un terzo tono (S3), espressione di un alterato riempimento protodiastolico del ventricolo sinistro. Questo è dovuto ad un'alterazione della compliance parietale provocata dalla dilatazione delle camere cardiache in corso di rimodellamento strutturale. Il quarto tono (S4) è meno frequente, ma patognomonico di un alterato riempimento telediastolico. Anche in questo caso è dovuto a un'alterata compliance parietale, la quale è però determinata da un aumento della rigidità parietale che rende necessario il contributo atriale al riempimento ventricolare. Ne deriva che il terzo tono lo troveremo in patologie che sono esitate in una marcata dilatazione cardiaca (CMD, CAD), mentre il quarto tono in patologie che hanno determinato un irrigidimento della parete miocardica (MCI, MCR). Rispettivamente il terzo e quarto tono si manifestano con il ritmo di galoppo ventricolare e atriale.

Diagnostica strumentale e bioumorale¹⁰

La diagnosi di insufficienza cardiaca può non essere agevole soprattutto negli stadi iniziali, inoltre, pur essendo i sintomi della fase di malattia conclamata (ortopnea, edemi declivi) anche piuttosto evidenti, molti di questi non sono specifici della patologia. Anche l'esame obiettivo, pur fornendo importanti reperti, quali spostamento a sinistra dell'itto cardiaco o turgore delle giugulari, può non essere dirimente. Senza considerare che spesso questi sintomi possono essere nascosti da altre condizioni patologiche del paziente, come patologie polmonari. È quindi importante una corretta diagnosi differenziale e soprattutto una buona anamnesi in grado di evidenziare eventuali patologie cardiache pregresse che giustifichino la diagnosi di scompenso. A tal proposito fondamentali sono gli esami strumentali che ci consentono di avere una conferma del sospetto clinico.

Sempre di primaria importanza è il ruolo dell'ECG e dell'ECOcardiografia, il primo in grado di fornire informazioni sull'attività elettrica cardiaca e sull'eventuale presenza di anomalie di conduzione dovute ad aritmia o ischemia; il secondo di dare informazione sia sull'anatomia che sulla meccanica cardiaca, evidenziando segni di disfunzione sistolica o diastolica tramite l'evidenza di anomalie di rilasciamento o contrazione delle pareti miocardiche, oppure lo stesso ispessimento o assottigliamento parietale indice di rimodellamento. Inoltre con l'ecografia possiamo misurare l'EF e l'e/e ratio in modo da differenziare HF-REF e HF-PEF. Questi semplici esami diagnostici consentono la diagnosi e al contempo una prima pianificazione terapeutica: per esempio l'evidenza di un'onda Q all'ECG indicherà una probabile eziologia ischemica, come anche la presenza di discinesia parietale; oppure vi è evidenza di fibrillazione atriale all'ECG si dovrà impostare una

terapia di controllo del ritmo, se è presente blocco di branca sinistro si propenderà verso l'utilizzo della resincronizzazione cardiaca.

Le tecniche di imaging giocano un ruolo fondamentale anche nel monitoraggio del paziente scompensato e della terapia.

Ovviamente questi risultati devono essere accompagnati dagli esami di laboratorio, volti soprattutto a evidenziare gli effetti dei sistemi di compenso sull'organismo: si andranno quindi ad indagare in primis eventuali scompensi elettrolitici dovuti alla ritenzione idrosalina (potassiemia, natriemia), la riduzione di filtrazione glomerulare per l'ipoperfusione renale (eGFR, creatininemia), e il BNP/pro-BNP.

Il BNP è un ormone secreto in quantità aumentata dalle cellule della parete del ventricolo sinistro quando vi è sovraccarico pressorio o volumetrico a carico delle camere cardiache che quindi si distendono più del dovuto. Del resto livelli aumentati di questo peptide possiamo trovarli anche nella fibrillazione atriale (FA) o nell'embolia polmonare, tuttavia la sua negatività permette di escludere con buon margine di sicurezza lo scompenso cardiaco. L'Rx è utile più che nello scompenso cronico, in cui comunque può escludere una patologia polmonare, nello scompenso acuto per evidenziare segni di edema polmonare.

L'eco da stress è utile per evidenziare la presenza di aree ischemiche o non vitali del miocardio ed, eventualmente, la reversibilità dell'ischemia, quindi la presenza di miocardio non contrattile ma ancora vitale.

Di seguito si riportano i principali criteri ecografici di valutazione della funzione sistolica e diastolica e le relative implicazioni cliniche secondo le linee guida ESC¹⁵:

Parametri indicativi di deterioramento della funzione sistolica:

- Riduzione EF del ventricolo sinistro <50%: disfunzione sistolica globale;
- Riduzione dell'accorciamento del ventricolo sinistro (<25%): disfunzione sistolica radiale;
- Aumento ETDV (diametro ≥ 60 mm, volume >97 mL/m²): HF da sovraccarico volumetrico;
- Aumento ETSV (diametro >45 mm, volume >43 mL/m²): HF da sovraccarico volumetrico;
- Riduzione della velocità attraverso il tratto di efflusso ventricolare sinistro (<15cm): riduzione della gittata cardiaca.

Parametri indicativi di deterioramento della funzione diastolica:

- Anormalità del tratto di afflusso mitralico o dell'e/e ratio: disfunzione diastolica e grado di pressione di riempimento;
- Aumento del volume atriale sinistro (>34 mL/m²): aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro, patologia mitralica;
- Indice di massa cardiaca aumentato (>95 g/m² nella donna e >115 g/m² nell'uomo): ipertensione arteriosa, stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica.

La RM è particolarmente utile come esame di secondo livello nei pazienti in cui l'eco non è stata dirimente e in cui si sospetta un processo infiammatorio o infiltrativo alla base (cardiomiopatia, miocarditi) o malattie congenite.

Terapia

Le linee guida ESC¹⁵

Secondo l'ESC come è necessario suddividere i pazienti con insufficienza cardiaca in REF e PEF in quanto correlati a diversa prognosi e epidemiologia, così lo è anche per programmare una terapia ottimale. In questo modo si possono utilizzare farmaci più adatti ad interrompere il meccanismo fisiopatologico alla base.

Terapia HF-REF

L'ESC raccomanda l'inizio della terapia di associazione con ACE-inibitori e betabloccanti nel momento in cui si fa diagnosi di HF, in quanto i due farmaci sono complementari.

Gli ACE-inibitori hanno un modesto effetto sul rimodellamento ventricolare e i betabloccanti producono spesso un miglioramento della performance ventricolare e quindi della EF oltre al fatto di avere un'azione anti ischemica. Nel caso in cui vi sia persistenza dei sintomi e di una EF <40% si raccomanda di aggiungere un antagonista dell'aldosterone (MRA).

L'efficacia della terapia può essere valutata in base alla riduzione dell'ospedalizzazione, sollievo dai sintomi e aumento della capacità funzionale.

Per la gestione del dosaggio degli ACE-inibitori vale la stessa regola della terapia anti ipertensiva: iniziare a basse dosi, per valutare l'efficacia e eventuali effetti collaterali, per poi impostare la terapia a dosi piene. Per questa classe di farmaci non vale infatti il rapporto dose-effetto, al contrario una maggiore dose è correlata ad una maggiore durata d'azione, che è proprio l'obiettivo della terapia dello

scompenso. Non sono controindicazioni, ma motivo di stretto monitoraggio: una ridotta funzione renale, una creatininemia >3 mg/dl, ipotensione arteriosa, aumento della potassiemia. Mentre andrebbero evitati in caso di stenosi bilaterale dell'arteria renale, effetti collaterali gravi (angioedema) o comunque invalidanti per il paziente (tosse stizzosa). Per comprendere questi effetti collaterali bisogna risalire ai due principali meccanismi d'azione degli ACE-inibitori: uno che agisce inibendo il ciclo della chinina e uno che sopprime la produzione di angiotensina. Il blocco del metabolismo della chinina provoca mancata degradazione delle PGE, i cui livelli aumentati provocano tosse stizzosa. Il blocco della trasformazione dell'angiotensina I in II determina inibizione della produzione di aldosterone con conseguente ritenzione di potassio a livello renale; in pazienti predisposti questo può portare a un iperpotassiemia pericolosa.

I bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB: "angiotensin receptor blocker") possono essere considerati come un valido sostituto agli ACE-inibitori nel caso in cui si presentino effetti collaterali legati a questi farmaci. La loro indicazione principale è proprio la presenza di effetti collaterali da ACE-inibitori. Tuttavia non sono consigliati come farmaci d'associazione di prima scelta se la terapia con ACE-inibitori e betabloccanti non è efficace, in quanto non si associano a una diminuzione della mortalità quanto invece la terapia di associazione con gli MRA. Al contrario vi è indicazione al loro utilizzo in caso di fallimento della terapia d'associazione e intolleranza ai MRA. Il razionale di questa affermazione è proprio l'evidenza che la produzione di angiotensina può essere mantenuta durante la terapia con ACE-inibitori da vie enzimatiche alternative a quella regolata dall'enzima ACE; di conseguenza si può avere

un'efficacia maggiore dall'inibizione diretta del recettore dell'angiotensina.

I MRA ("Mineralocorticoid Receptor Antagonists") vanno intesi come farmaco dato in associazione alla terapia di base per potenziarne l'effetto. L'associazione ACE-inibitori e MRA è infatti spesso utilizzata in categorie selezionate di pazienti per potenziare l'effetto cardioprotettivo.

Al contrario è da evitare l'associazione tra le tre classi di farmaci (ACE-inibitori, MRA e ARB) in virtù del comune effetto ipercaliemico che potrebbe mettere in pericolo la vita del paziente.

Effetti collaterali importanti di questi farmaci sono dovuti alla loro azione anche sui recettori degli ormoni sessuali. Ne consegue che si potrà avere ginecomastia negli uomini e disturbi mestruali fino all'infertilità nella donna. Tuttavia gli effetti collaterali più dannosi si riferiscono all'azione dei MRA sul risparmio di potassio e quindi al rischio di iperpotassiemia e aritmie mortali nel paziente.

Per quanto riguarda i betabloccanti, sono raccomandati quelli di terza generazione (carvedilolo, bisoprololo, metoprololo) in quanto dotati di attività vasodilatatrice, con conseguente benefica riduzione del postcarico, e effetto inotropo negativo significativamente inferiore rispetto i betabloccanti puri, con minore influenza sulla gittata cardiaca. Nei pazienti con ritenzione di liquidi devono sempre essere associati a diuretici in quanto, in virtù del loro effetto vasocostrittore, possono ridurre ancor di più la filtrazione renale e quindi aumentare la ritenzione idrica.

I diuretici sono utilizzati di routine nei pazienti con HF sintomatica. Pur non essendo comprovata la loro efficacia nel ridurre la mortalità

sono raccomandati sempre in caso di sintomi di congestione dovuti alla ritenzione idrosalina (edema, dispnea) indipendentemente dalla EF. I diuretici dell'ansa (furosemide) producono un effetto più intenso e breve, sono quindi particolarmente utili in caso di emergenze come l'edema polmonare in corso di scompenso acuto, inoltre sono da preferire in caso di insufficienza renale con $GFR < 40\%$. I tiazidici invece producono un diuresi più prolungata e meno intensa ma sono privi di efficacia se vi è una contemporanea insufficienza renale. I diuretici dell'ansa sono quindi di norma preferiti ai tiazidici, nonostante l'associazione tra i due possa essere fatta per trattare gli edemi refrattari. Lo scopo dei diuretici è quello di raggiungere e mantenere uno stato di euvolemia con la minima dose efficace; ciò significa che la dose deve essere adattata al singolo paziente, in quanto un sottodosaggio può determinare la persistenza della ritenzione dei fluidi con conseguenze anche mortali, il sovradosaggio può comportare una contrazione del volume circolante con conseguenze sull'emodinamica (ipotensione) e sulla funzione renale (insufficienza renale). A questo proposito i pazienti devono essere istruiti ad aggiustarsi autonomamente la dose, in base all'entità dei sintomi e alle variazioni di peso quotidiane. Per quanto riguarda l'associazione alla terapia tradizionale non vi sono particolari controindicazioni tranne che per l'eventuale utilizzo di diuretici risparmiatori di potassio che non dovrebbero mai essere associati agli ACE-inibitori e agli MRA.

In caso di fallimento della terapia convenzionale, con persistenza del quadro clinico e una $EF < 35\%$, si rendono necessari altri presidi terapeutici. È necessario prima di tutto distinguere i pazienti in base alla frequenza cardiaca. Quelli con tachicardia refrattaria (> 70 bpm) in ritmo sinusale sono suscettibili di terapia con ivabradina, un

antiaritmico che inibisce i canali che regolano la corrente *"funny"* del nodo del seno rallentando la frequenza di scarica nodale in presenza di ritmo sinusale. Al contrario, nei pazienti in ritmo sinusale senza tachicardia refrattaria, si deve prendere in considerazione una resincronizzazione cardiaca con pacemaker (CRT-P) o con defibrillatore impiantabile (CRT-D) se la lunghezza del complesso QRS è $> 120\text{ms}$; oppure esclusivamente l'impianto di un ICD in caso di $\text{QRS} < 120\text{ms}$. Questa distinzione in base alla lunghezza del QRS è in relazione alla probabilità, da accertare però nel singolo paziente, che un $\text{QRS} > 120\text{ms}$ si associ a una dissincronia meccanica tra la contrazione dei due ventricoli; questa è frequentemente causata da un blocco di branca sinistro, suscettibile di resincronizzazione. Più precisamente la CRT è raccomandata in tutti i pazienti con o senza blocco di branca sinistro, rispettivamente con $\text{QRS} > 120$ e > 150 . E' inoltre raccomandata, pur con evidenze meno certe, in pazienti con AF e $\text{QRS} > 200$. A questo proposito è stato dimostrato che la CRT-P O CRT-D ha un efficacia maggiore in pazienti con FA che sono stati sottoposti ad ablazione del nodo AV, in quanto in tal caso è obbligato il passaggio dell'impulso attraverso il pacing atrioventricolare.

L'ICD, secondo le Linee Guida, non trova invece giustificazione nello stadio 4 NYHA in assenza di una prognosi di almeno un anno di vita, in quanto è dimostrato che non si associa a nessuna riduzione di mortalità.

Nei pazienti refrattari ad ogni tipo di terapia devono essere prese in considerazione altri farmaci: digossina, idralazina, isosorbide dinitrato, sistemi di assistenza ventricolare (VAD) o trapianto cardiaco.

La digossina può essere usata per rallentare una frequenza ventricolare rapida in caso di fibrillazione atriale, oppure in pazienti in ritmo sinusale ma con $EF < 40$ per migliorare la funzionalità cardiaca.

La combinazione idralazina e isosorbide dinitrato, vasodilatatori rispettivamente arterioso e venoso, in aggiunta alla terapia tradizionale ha mostrato efficacia nel ridurre la mortalità soprattutto nella popolazione afroamericana. La loro efficacia è sicuramente inferiore alla terapia tradizionale ma uno studio retrospettivo ha dimostrato una maggior efficacia proprio in questa categoria di pazienti, probabilmente in relazione ai diversi meccanismi che regolano l'attivazione neuroumorale. La principale indicazione all'utilizzo di questi due farmaci è quindi l'HF-REF in individui afroamericani; mentre nel resto della popolazione non si hanno evidenze effettive della loro efficacia, pur essendo consigliato in caso di refrattarietà alla terapia tradizionale. Particolare attenzione va posta sui frequenti e numerosi effetti collaterali dei vasodilatatori: emicrania, lipotimia, effetti gastrointestinali.

Terapia HF-PEF

Secondo le attuali linee guida ESC nessun trattamento si è finora dimostrato in grado di ridurre mortalità e morbilità nei pazienti con HF-PEF. Allo stesso modo che nell'HF-REF, i diuretici sono utilizzati per controllare i sintomi di ritenzione idrica. Inoltre si raccomanda il trattamento dell'ipertensione quale principale causa di scompenso diastolico.

Al contrario dello scompenso sistolico, qui è indicata la terapia con calcio antagonisti non diidropiridinici in virtù del loro effetto dromotropo e inotropo negativo che, diminuendo la contrattilità e la velocità di conduzione, permette un maggior tempo di riempimento

diastolico di conseguenza si avrà un parziale superamento dell'inestensibilità parietale dovuta all'ipertrofia cardiaca e contemporaneamente un maggior flusso coronarico.

Terapia antiaritmica nei pazienti con HF-REF e HF-PEF

I pazienti con scompenso cardiaco sono più predisposti rispetto la popolazione generale a sviluppare fibrillazione atriale. In particolare c'è una relazione diretta tra le classi NYHA e la prevalenza di FA: si va dal 4% della classe 1 al 40% della classe 4.

La FA rappresenta a sua volta un fattore di rischio indipendente di scompenso cardiaco. Sono infatti due patologie che hanno la caratteristica di perpetuarsi a vicenda attraverso meccanismi come il progressivo deterioramento della funzionalità cardiaca dovuta all'elevata frequenza di risposta ventricolare alla FA che può condurre a una tachicardiomiopatia e di conseguenza ad HF. Di contro un peggioramento dello scompenso può promuovere una rapida risposta ventricolare alla FA. L'obiettivo terapeutico, in caso di AF insorta su cuore scompensato, è il controllo della FC e la prevenzione del tromboembolismo. Al contrario una terapia di controllo del ritmo cardiaco non si è dimostrato superiore al controllo della frequenza cardiaca sulla diminuzione della mortalità e morbidità. Nonostante ciò, nei pazienti che sviluppano scompenso come risultato della FA, bisogna tentare una terapia di controllo del ritmo. Si distinguono quindi due strategie terapeutiche: una che basata sul controllo della FC e una sul controllo del ritmo.

Secondo l'algoritmo terapeutico dell'ESC per il controllo della FC nei pazienti HF-REF con FA il primo presidio farmacologico da adottare sono i betabloccanti, mentre nei pazienti HF-PEF i calcio antagonisti. Entrambi sono da preferire alla digossina in quanto quest'ultima non ha effetto sulla FC durante esercizio fisico; mentre

a riposo l'associazione digossina-betabloccanti/digossina-calcio antagonisti è più efficace nel mantenere la FC, per cui è un'associazione da adottare in caso di inefficacia dei farmaci singoli.

L'utilizzo dell'amiodarone nell'HF-REF e dei betabloccanti nell'HF-PEF in alternativa alla digossina è indicato in caso di ulteriore refrattarietà al controllo della FC.

Col fallimento della terapia farmacologica si ricorre in entrambi i casi ad ablazione del nodo AV.

Secondo le stesse linee guida la terapia di ripristino del ritmo è da riservarsi a coloro che, nonostante il controllo della FC, siano ancora sintomatici per FA e in pazienti con una causa sottostante di FA. A tal proposito nei pazienti con scompenso sistolico l'amiodarone è l'unico farmaco consigliato in quanto è l'unico farmaco ad avere azione antiaritmica con un basso rischio di effetto proaritmico.

Le aritmie ventricolari sono frequenti nei pazienti con scompenso cardiaco, particolarmente in caso di dilatazione ventricolare e ridotta EF.

Le raccomandazioni per la gestione delle aritmie ventricolari è effettuata dalle linee guida AHA:

- Individuazione e controllo degli squilibri elettrolitici;
- Ottimizzazione della terapia con ACE-inibitori, betabloccanti e MRA;
- Considerazione della rivascolarizzazione coronarica in pazienti con aritmie ventricolari associate a malattia coronarica;
- Impianto di ICD in caso di tachicardia ventricolare sostenuta o fibrillazione ventricolare secondo i criteri delle linee guida;
- Amiodarone in caso di persistenza dell'aritmia nonostante l'ICD oppure nei pazienti in cui questo non è consigliato; al contrario non è raccomandato il suo uso routinario in caso di tachicardia

ventricolare non sostenuta per un rischio di tossicità che supera il beneficio;

-Gli altri farmaci antiaritmici (in particolare quelli di classe 1C) non dovrebbero essere usati in quanto potenzialmente dannosi).

Suddivisione in stadi secondo l'AHA¹⁰

L'AHA, nelle sue linee guida del 2008 e nella recente Task Force dell'ottobre 2013 effettua una suddivisione in stadi dello scompenso cardiaco, il quale viene considerato un processo progressivo che evolve attraverso una fase asintomatica, in cui sono presenti fattori di rischio (Stadio A) o alterazioni strutturali (Stadio B), e va verso una fase sintomatica (Stadio C e D). Si propone quindi di impostare una terapia su misura per ogni stadio.

STADIO A Comprende i fattori di rischio per scompenso cardiaco: ipertensione arteriosa in primis, ipercolesterolemia, diabete mellito, obesità, fumo, farmaci cardiotossici. L'ipertensione è il principale fattore di rischio associato ad HF-REF ed HF-PEF, per cui non si può prescindere da un approccio aggressivo verso l'ipertensione con ACE-inibitori, ARB e betabloccanti, i quali si sono dimostrati i farmaci di scelta nella prevenzione dello scompenso nei pazienti ipertesi.

In aggiunta si rende necessario il trattamento anche degli altri fattori di rischio: per cui terapia con statine, ipoglicemizzanti orali, terapia insulinica.

Come già detto altro fattore di rischio è la FA, per la quale si deve impostare una terapia.

Nei pazienti oncologici la chemioterapia con alcuni farmaci cardiotossici può costituire un fattore di rischio indipendente di

scompenso cardiaco, per cui andranno attentamente monitorati gli effetti di questi farmaci nel tempo.

In tale stadio è inoltre consigliabile un monitoraggio con ecocardiografia in modo da individuare precocemente modificazioni strutturali, che può essere associato anche al dosaggio del BNP.

STADIO B Pazienti che presentano alterazioni cardiache strutturali (pregresso IMA, valvulopatia, ipertrofia ventricolare sinistra) ma senza segni o sintomi di scompenso cardiaco. L'obiettivo terapeutico sarà quello di ridurre il rischio di ulteriore danno cardiaco e ritardare la progressione del deterioramento funzionale.

Le raccomandazioni farmacologiche della AHA dividono i regimi terapeutici in base alle classi di evidenza di efficacia del singolo farmaco nell'arrestare la progressione. Nello specifico vengono distinte:

Classe 1: evidenza di efficacia della terapia;

Classe 2: evidenza meno certa o divergenza di opinioni sull'efficacia di una terapia.

Classe 3: evidenza di potenziale danneggiamento per il paziente.

Gli ACE- inibitori rientrano nella classe 1 di raccomandazione nei pazienti con pregresso infarto miocardio con EF ridotta, considerando gli ARB come efficace trattamento alternativo in caso di intolleranza. Anche i betabloccanti sono considerati come livello di evidenza 1 in pazienti con sottostante cardiopatia ischemica.

In alcune categorie di pazienti, nello specifico in presenza di ipertensione arteriosa e ipertrofia ventricolare sinistra, dovrebbe essere impostata una terapia di associazione ACE-inibitori-ARB (classe 2), in relazione al loro effetto cardioprotettivo.

Del resto secondo le linee guida gli ACE-inibitori dovrebbero essere consigliati in tutte le condizioni di ridotta EF per prevenire lo scompenso pur in assenza di storia di IMA.

Al contrario è sconsigliato l'utilizzo di farmaci calcio antagonisti non diidropiridinici in relazione al loro effetto inotropo negativo che può precipitare una situazione predisponente fino allo scompenso (classe 3). Per quanto riguarda la terapia non farmacologica, l'impianto di un ICD può essere considerato se sussistono i presupposti di morte cardiaca improvvisa o in pazienti con cardiomiopatia ed EF<35% nonostante una terapia farmacologica ottimale (classe 2).

STADIO C: pazienti con alterazioni strutturali a livello miocardico che presentano o hanno presentato segni o sintomi di scompenso cardiaco (dispnea, astenia, ridotta tolleranza allo sforzo). Si rinnovano in questo stadio tutte le raccomandazioni per gli stadi precedenti, con maggiore attenzione sui presidi non farmacologici come la restrizione sodica, che, in associazione al monitoraggio giornaliero del peso, è utile nel ridurre la dose di diuretico necessaria. La restrizione sodica nel diminuire i sintomi non è però unanimamente accettata in quanto non ci sono evidenze dell'effetto positivo nei pazienti in terapia ottimale, e l'unico studio effettuato ha dimostrato un'associazione negativa tra restrizione sodica e prognosi, probabilmente in relazione all'alterazione del sistema di regolazione neuroumorale dei pazienti scompensati. Alla luce di questo è raccomandata una restrizione sodica a meno di 1,5g/die di sodio negli stadi A e B in cui il sistema di regolazione neuroumorale non è stato ancora inficiato dalle modificazioni dello scompenso cardiaco, mentre negli stadi C e D è raccomandata una riduzione dell'introito di sodio entro i livelli massimi consigliati alla popolazione generale ovvero a meno di 3g/die.

Per quanto riguarda i presidi farmacologici valgono tutte e raccomandazioni per gli stadi precedenti sul controllo dei fattori di rischio e sulla terapia delle malattie strutturali.

Per quanto concerne la terapia non farmacologica ci sono indicazioni anche qui alla resincronizzazione cardiaca con pacing biventricolare e ICD.

STADIO D: In tale stadio sono inclusi tutti i pazienti che nonostante una terapia medica massimale vanno incontro a deterioramento del quadro clinico e funzionale. Nelle linee guida del 2009 è stato definito come scompenso cardiaco refrattario, in cui i pazienti sono candidati a ricevere cure straordinarie e avanzate quali supporto cardiaco meccanico (MCS), infusione continua di farmaci inotropi, trapianto cardiaco o altre procedure innovative o sperimentali, oppure destinati a cure palliative per pazienti in stadio terminale (hospice). Importante la certezza che si tratti veramente di uno scompenso cardiaco refrattario e non di concomitante patologia che inficia il quadro clinico del paziente quale per esempio una patologia polmonare potenzialmente curabile o di scarsa compliance alla terapia da parte del paziente.

La restrizione dei fluidi può essere utile per combattere l'iponatriemia comune allo scompenso cardiaco avanzato, ma un eccessiva restrizione andrebbe evitata.

L'infusione continua di farmaci inotropi positivi è indicata sia come terapia bridge verso l'impianto di un Device, sia come terapia di supporto nei pazienti terminali non candidabili né ad MCS né a trapianto. Allo stesso modo MCS può essere usato come trattamento ponte verso il trapianto o come supporto terminale.

LA MORTE CARDIACA IMPROVVISA NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Definizione¹

La morte cardiaca improvvisa è definita come una morte naturale per cause cardiache caratterizzata da un improvvisa perdita di coscienza entro un'ora dall'esordio della sintomatologia acuta. È possibile che sia presente una patologia cardiaca preesistente tuttavia il momento e le circostanze della morte sono inaspettate. Da ciò deriva che la causa finale è sempre un' alterazione della funzione cardiaca incompatibile con la vita a causa dell'improvvisa mancanza di flusso cerebrale, mentre invece la cause sottostanti possono essere varie pur essendo le aritmie ventricolari la cause principali. È stata anche proposta una sotto classificazione della SCD in coronarica e non coronarica¹⁸. Per quanto riguarda il margine di tempo di un ora, si riferisce all'intervallo tra l'insorgenza della sintomatologia acuta e la morte; in realtà possono infatti esserci dei prodromi, ossia una sintomatologia più o meno sfumata presente nei giorni antecedenti la morte .

Epidemiologia e fattori di rischio

La morte cardiaca improvvisa può essere la manifestazione iniziale di numerose patologie cardiache ma anche la causa di decesso nei pazienti con malattia cardiaca nota e clinicamente avanzata come l'insufficienza cardiaca. Dal punto di vista epidemiologico è una condizione di notevole impatto sociale. Nel 2006 si è stimato che annualmente un numero compreso tra 200 000 e 450 000 casi di SD interessi la popolazione degli USA¹⁹. Gli ultimi dati ci dicono che negli stessi USA circa 359 000 persone l'anno sperimentino un arresto cardiaco, con una mortalità che si aggira intorno al 90%³. In

linea con questi dati sono i dati europei che stimano la sopravvivenza dalla morte cardiaca improvvisa intorno al 5% con particolare riferimento all'eziologia aritmica ventricolare²⁰. Tuttavia i dati epidemiologici derivanti dai vari studi non sono sempre concordi, questo in relazione alla definizione temporale di morte improvvisa¹. Lo studio di Maastricht, monitorando tutti i casi di arresto cardiaco occorsi in un anno in una popolazione tra i 25 e i 75 anni di età, arrivò alla stima di un'incidenza annua di 1/1000 individui, con una percentuale di morti improvvise imputabili a cause cardiache del 18%²¹. Tale risultato risulta comunque sovrastimante i casi di SCD in quanto nei criteri di morte improvvisa venne utilizzato il margine temporale di un giorno anziché un'ora come nella definizione classica. Questo probabilmente dovuto a implicazioni medico legali in cui la morte improvvisa è definita come una morte che avviene in una persona viva e attiva nelle 24 ore prima della morte. Per l'AHA la percentuale di morti improvvise imputabili a cause cardiache è del 13%¹⁹. Studi prospettici hanno evidenziato come ben il 50% delle morti coronariche abbiano una modalità improvvisa. Un'ulteriore evidenza a riprova del notevole impatto sociale della morte cardiaca improvvisa è il fatto che provoca un numero di morti all'anno maggiore a quello provocato complessivamente dall'AIDS, dall'ictus e dalla patologia neoplastica della mammella e del polmone^{3, 22}. La fascia d'età più interessata dalla SCD è quella tra i 45 e i 75 anni. Con l'avanzare dell'età tuttavia diminuisce la percentuale di morti da causa cardiaca che si manifestano con la morte improvvisa; al contrario della fascia d'età tra i 25 e i 39 anni in cui il 75% dei decessi per coronaropatia si manifestano in modo improvviso¹.

I numerosi studi finora condotti non sono riusciti a identificare specifici fattori di rischio che possano prevedere l'insorgenza SCD

rispetto ad altre manifestazioni della patologia cardiaca. Vi è solo l'evidenza che circa la metà delle SCD si verificano in pazienti con multipli fattori di rischio (fumo, ipercolesterolemia, sovrappeso)¹. Anche l'ipertensione è emersa come possibile fattore di rischio di SCD²³. Lo studio di Framingham ha dimostrato una correlazione tra classe funzionale NYHA e morte in un periodo di tempo di due anni, tuttavia non un aumento della percentuale di SCD rispetto ai decessi totali¹. Al contrario è la FE il più potente fattore predittivo di SCD, con un maggiore rischio per $FE < 40\%$ ¹.

Eziopatogenesi¹

La maggior parte di queste morti sono attribuite ad una patologia cardiaca organica (quale infarto, cardiomiopatia, malattia coronarica acuta), in seguito alla quale si instaura una tachiaritmia ventricolare emodinamicamente instabile, che può essere essa stessa motivo di arresto cardiaco, oppure la cui degenerazione in fibrillazione ventricolare (FV), rappresenta l'ultimo step verso la morte. La patologia coronarica è responsabile di almeno l'80% degli episodi di SCD, mentre le cardiomiopatie di circa il 10-15%. Nella patologia coronarica la SCD può avvenire in fase acuta, in concomitanza dello stesso infarto, o durante il decorso post infartuale specialmente se è depressa la funzione ventricolare¹⁹. In fase acuta i meccanismi di aritmogenicità sono riconducibili alle alterazioni elettrolitiche e metaboliche causate dall'ischemia, mentre in fase cronica sono spesso dovuti alla formazione di circuiti di rientro. I pazienti con patologia coronarica possono sperimentare tre tipi di aritmia: tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS), tachicardia ventricolare sostenuta (TV), e fibrillazione ventricolare (FV), queste ultime due responsabili di arresto cardiaco¹⁹. Nella miocardiopatia dilatativa ad eziologia non ischemica le

tachicardie ventricolari rimangono la causa più frequente di SCD per costituendo le bradiaritmie spiccate, la dissociazione elettromeccanica responsabili di circa il 50% di essa¹⁹. Nello scompenso cardiaco la SD continua ad essere un'importante causa di morte, soprattutto nei pazienti in classe NYHA I e II clinicamente stabili²⁴. Il meccanismo aritmico della SCD (FV vs bradiaritmie/asistolia) dipende fundamentalmente dall'eziologia (ischemica vs non ischemica)²⁵. Essa è data, nella maggior parte dei casi, da aritmie ventricolari maligne insorte in un cuore le cui modificazioni strutturali hanno provocato la formazione di un substrato aritmogenico⁴.

Tuttavia una buona parte di SCD avvengono in assenza di una malattia organica. In alcuni di questi casi possiamo individuare un disordine primitivo del sistema di formazione dell'impulso elettrico dovuto per esempio a patologie dei canali del sodio e del potassio ("channelpatie"). Molte patologie genetiche sono caratterizzate da aumentato rischio di SCD per aritmie ventricolari. Le più frequenti sono la Sindrome del QT lungo, causata da un difetto molecolare delle proteine dei canali ionici, la Sindrome di Brugada, in cui vi è una mutazione a carico del gene del canale del Na⁺ e la Sindrome di Wolff-Parkinson White, caratterizzata dalla presenza di vie di conduzione aberranti che possono bypassare il nodo AV e convertire una FA in FV.

Genesi delle aritmie¹

Il miocardio è costituito da tessuto specializzato o di conduzione dell'impulso e tessuto non specializzato o di lavoro deputato alla contrazione meccanica. Il tessuto di conduzione è costituito da specifiche aree del miocardio in cui avviene la formazione e il passaggio dell'impulso elettrico in questo modo condotto all'intero

muscolo cardiaco. Fisiologicamente il nodo seno-atriale è il centro in cui viene generato l'impulso in quanto dotato di maggiore automatismo rispetto al resto dei potenziali siti pacemaker automatici, ovvero una maggiore frequenza di scarica, e di *overdrive suppressor*, ovvero la capacità di inibire gli altri pacemaker. Esso si trova sulla parete posteriore dell'atrio destro a livello della giunzione con la vena cava superiore. L'automatismo è dovuto alla proprietà intrinseca di queste cellule di depolarizzazione diastolica: normalmente le cellule del miocardio di lavoro non sono in grado di scaricare autonomamente, al contrario in quelle del miocardio specializzato e in particolare del nodo del seno la permeabilità della membrana a riposo è tale da consentire il passaggio di ioni in assenza di stimolo elettrico, per cui durante la ripolarizzazione si determina l'attivazione di una corrente pacemaker d'entrata (chiamata anche *corrente funny*) la quale determina una rapida depolarizzazione che consente di raggiungere una soglia per la formazione del potenziale d'azione. Attraverso tratti internodali, e dopo aver determinato la contrazione dei due atri, il segnale arriva poi al nodo atrio-ventricolare (NAV), posto a destra a livello del piano atrioventricolare, e che ha la funzione di rallentare gli impulsi; funzione particolarmente importante in caso di tachiaritmie atriali ad elevata frequenza come la fibrillazione atriale in quanto dei circa 600 impulsi al minuto che si sviluppano il NAV ne consente il passaggio solo a 130-150, evitando così la conversione in fibrillazione ventricolare. Dopo aver attraversato il NAV l'impulso attraversa il fascio di His dividendosi poi nella branche destra e sinistra e infine nelle fibre di Purkinje determinando la depolarizzazione e contrazione prima del setto interventricolare e poi dei due ventricoli.

In generale le aritmie possono dividersi in base alla frequenza (tachiaritmie o bradiaritmie) o in base al luogo di insorgenza (atriali, ventricolari, giunzionali) e in base alla durata (non sostenute, con durata inferiore a 30", o viceversa sostenute, con durata superiore a 30" o inferiore ma accompagnate da sintomatologia importante

Possiamo generalmente dividere i meccanismi di genesi delle aritmie in anomalie della formazione dell'impulso e disturbi di conduzione; tuttavia in alcuni casi un meccanismo può insorgere su un altro e perpetuarlo.

Per quanto riguarda il disturbo di formazione dell'impulso questo può essere causato da un'inappropriata frequenza di scarica del nodo del seno, oppure da un pacemaker ectopico che ha preso il controllo del ritmo per via della perdita di automatismo del NSA, per anomalie ioniche intrinseche o per meccanismo *trigger*. L'attività trigger è l'attività pacemaker indotta da post depolarizzazioni (oscillazioni di depolarizzazione di membrana indotte da uno o più PDA precedenti) precoci o tardive.

I disturbi di conduzione possono esitare in rallentamenti o accelerazione dell'impulso attraverso il miocardio. Possono essere dovuti a blocco del passaggio dell'impulso (BAV, BSA, BBD, BBS), alla formazione di circuiti di rientro (FA, Flutter), o ad una completa disorganizzazione della conduzione (FV).

Un interessante meccanismo aritmogenico è il rientro, che è una delle cause più frequenti di aritmie, sopraventricolari o ventricolari, inclusa la fibrillazione atriale e ventricolare. Normalmente, al termine della depolarizzazione delle fibre miocardiche vi è un periodo di refrattarietà assoluta in cui le stesse fibre non possono essere depolarizzate nuovamente. Tuttavia se un gruppo di cellule precedentemente non depolarizzate dall'impulso recupera l'eccitabilità prima che l'impulso termini, la loro conseguente

depolarizzazione può determinare il legame per la nuova eccitazione delle fibre che hanno ristabilito l'eccitabilità. Si forma quindi un circuito di rientro in cui l'impulso elettrico si autoalimenta ripetutamente attraverso le stesse zone eccitate. Il rientro può essere anatomico, come avviene in seguito all'infarto, in cui la cicatrice post infartuale rappresenta una zona di alterata conducibilità che può alimentare la ripetuta conduzione dell'impulso, oppure funzionale, in assenza di alterazioni anatomiche ma in presenza di alterazioni elettrofisiologiche che causano alterazioni locali del PDA transmembrana.

Fisiopatologia della morte cardiaca improvvisa¹

I meccanismi elettrici alla base dell'arresto cardiaco e della SCD si dividono in bradiaritmie e tachiaritmie. Le tachiaritmie in questione sono fondamentalmente le tachicardie ventricolari sostenute e la fibrillazione ventricolare. La perdita di un'efficace contrazione che risulta determina un'impossibilità a mantenere un adeguato flusso ematico e quindi un'ipoperfusione cerebrale con perdita di coscienza e morte. Le bradiaritmie gravi/asistolie invece sono meno frequentemente responsabili di SCD tuttavia quando presenti mettono a rischio la vita del paziente allo stesso modo delle tachiaritmie. Nelle bradiaritmie la frequenza cardiaca è troppo bassa per permettere un'adeguata perfusione tissutale, nelle asistolie si ha assenza completa di attività elettrica, infine nella dissociazione elettro-meccanica a un'attività elettrica non corrisponde una conseguente attività meccanica. Se analizziamo in modo più approfondito i meccanismi fisiopatologici che dalla patologia di base conducono alle tachiaritmie o alla bradicardia/asistolia e da queste all'arresto cardiaco vediamo anche che esse stesse si trovano più frequentemente in corso di specifiche patologie. Abbiamo già parlato

di come le alterazioni cardiache strutturali (IMA, CMD) siano considerate la causa della SCD, tuttavia è ragionevole pensare che sia necessaria la concomitante presenza di una suscettibilità miocardica all'insorgenza di aritmie. Questa sorta di instabilità elettrica sarebbe riconducibile a fattori sistemici (alterazioni elettrolitiche, acidosi, influenze del sistema nervoso simpatico) e fattori locali (ischemia transitoria, danno da riperfusione). Studi sperimentali hanno dimostrato che sono due i periodi di maggiore aritmicità dopo un episodio acuto di occlusione coronarica: il primo nell'arco dei primi 10 minuti legato evidentemente al danno ipossico legato all'ischemia (conseguenze immediate a livello della cellula miocardica sono afflusso di Ca^{+} , efflusso di K^{+} , acidosi); il secondo a partire dai 20-30 minuti dopo in cui intervengono sia la progressione del danno ipossico sia la riperfusione delle aree ischemiche. La riperfusione non è sempre un evento favorevole in quanto è direttamente responsabile dell'immissione in circolo dei prodotti del metabolismo anaerobio messo in atto in reazione all'ipossia e dell'apoptosi cellulare; per cui radicali liberi, elettroliti, acido lattico favoriscono un'instabilità elettrica miocardica che può degenerare in aritmie mortali. Questi due eventi determinano un'alternanza tra ipoeccitabilità e ipereccitabilità delle cellule miocardiche. Le alterazioni elettrolitiche indotte dall'ischemia causano una diminuzione del potenziale trans membrana con conseguente ipo/ineccitabilità delle cellule. In seguito alla riperfusione le cellule passano a uno stato di ipereccitabilità dovuto al rapido aumento del potenziale. Tutto ciò causa un rallentamento della conduzione e un'eterogeneità elettrica tra miocardio sano e ischemico, che è il presupposto della formazione di multipli circuiti di rientro. In questo contesto qualsiasi impulso formatosi da alterato automatismo, post depolarizzazioni, ecc., può innescare l'attivazione

di questi circuiti di rientro conducendo a completa disorganizzazione elettrica ventricolare, ossia alla FV.

Nelle patologie croniche e nello specifico nello scompenso cardiaco gli studi di elettrofisiologia ci hanno consentito di individuare due scenari principali caratteristici rispettivamente della cardiopatia ischemica e di quella non ischemica. Nella cardiopatia ischemica post-infartuale gli esiti cicatriziali, con la loro inexcitabilità, creano i confini anatomici del circuito di rientro, mentre le aree di miocardio vitale al centro e intorno alla cicatrice costituiscono aree di conduzione rallentata; queste ultime insieme alla presenza di blocco unidirezionale della conduzione costituiscono la base della formazione delle aritmie ventricolari²⁶.

In seguito a un infarto si possono quindi formare dei micro/macro circuiti di rientro le cui forme possono essere ricondotte a un cerchio o a un 8 e che sono responsabili della maggior parte delle tachicardie ventricolari che insorgono nel decorso post infartuale. Le aree di fibrosi che vanno a sostituire il miocardio necrotico costituiscono delle aree a conduzione rallentata, mentre le aree di miocardio sopravvissuto, in cui la conduzione è normale, attraversano spesso in modo serpiginoso quelle stesse aree fibrotiche; insieme queste due aree di diversa conducibilità costituiscono i presupposti per la formazione di un circuito di rientro anatomico.

Nella cardiomiopatia dilatativa non ischemica l'insorgenza di aritmie ventricolari sostenute è correlato ad aspetti elettrofisiologici più complessi, riconducibili a una sofferenza cellulare diffusa dovuta alle alterazioni strutturali di tutto il muscolo cardiaco²⁷. Tuttavia nella CMD pur non essendoci una cicatrice post infartuale sono state documentate aree di fibrosi, è quindi presumibile che anche in questo caso il meccanismo alla base delle aritmie sia la formazione di circuiti di rientro. Altra possibile modalità la presenza di focus

ectopici con aumentato automatismo²⁶. I meccanismi appena descritti possono però sovrapporsi, infatti nella cardiopatia ischemica al substrato cicatriziale si può aggiungere, con il progredire della patologia anche quello dilatativo.

Al contrario il meccanismo elettrofisiologico alla base dell'arresto cardiaco nella bradicardia/asistolia può essere dovuto ad assenza di depolarizzazione delle normali cellule pacemaker, incapacità di foci miocardici di assumere la funzione di pacemaker sussidiario in presenza di BAV o BSA. Solitamente gli arresti cardiaci per bradicardia/asistolia sono più frequenti in pazienti affetti da patologie cardiache e non gravi e terminali. Anche qui troviamo fattori sistemici e locali, quindi: alterazioni elettrolitiche (aumento del K^+ extracellulare), dell'equilibrio acido base, l'ipotermia, lo shock, insieme a un interessamento patologico diffuso del sistema di conduzione. Questi due fattori insieme possono determinare la riduzione della capacità di depolarizzazione diastolica delle cellule pacemaker con perdita dell'automatismo. Anche la dissociazione elettromeccanica si verifica solitamente come evento terminale di una cardiopatia avanzata ma è possibile anche che si verifichi in conseguenza della ripresa elettrica dopo arresto cardiaco protratto interrotto da uno shock elettrico. È inoltre probabile che in alcuni casi una FV o TV siano gli eventi iniziali e che poi, dopo un periodo di tempo variabile, possano trasformarsi in asistolia/dissociazione elettro-meccanica. Si presume che il meccanismo alla base di questo processo sia una deplezione di ATP o alterazioni elettrolitiche (Ca^{+}).

Aritmie specifiche nello scompenso cardiaco^{1, 27}

Lo scompenso cardiaco rappresenta un'aumentata vulnerabilità all'instaurarsi di aritmie. In circa la metà dei pazienti con scompenso

cardiaco la morte avviene infatti improvvisamente ed è imputabile ad un'aritmia. Pur essendo quelle ventricolari le aritmie più temibili perché direttamente responsabili della morte improvvisa, tutte le aritmie costituiscono fattori prognostici negativi indipendenti. Tra le aritmie sopraventricolari le più frequenti sono la fibrillazione atriale e talvolta il flutter atriale; tra quelle ventricolari troviamo le extrasistoli ventricolari come quelle più frequenti, seguite dal blocco di branca sinistro, e, come già detto, le tachicardie ventricolari non sostenute, sostenute, e infine la fibrillazione ventricolare. Le aritmie possono essere sia causa che conseguenza dello scompenso cardiaco. Ovvero le aritmie possono influire a tal punto sulla funzione cardiaca da determinarne insufficienza, oppure possono insorgere in seguito alle modificazioni strutturali del cuore scompensato. Sono però spesso due situazioni di difficile distinzione separate da un confine sottile.

La bradicardia che più comunemente può scatenare lo scompenso è il *blocco atrioventricolare completo* con ritmo sostitutivo a bassa frequenza. Molto più raramente è implicata una malattia del nodo del seno con marcata bradicardia sinusale. Diverse tachiaritmie possono portare a scompenso (fibrillazione atriale, flutter fondamentalmente per effetto dell'aumento abnorme della frequenza cardiaca).

Inoltre in determinate situazioni patologiche il nodo AV può essere bypassato dalla presenza di vie di conduzione aberranti che uniscono atrio e fascio di Hiss, e che possono permettere ad un impulso sopraventricolare ectopico ad alta frequenza di scarica di essere condotto ai ventricoli; ciò si può tradurre in un aumento della frequenza ventricolare che in casi estremi può esitare in cardiomiopatia tachicardia indotta (tachicardiomiopatia). In particolare la *fibrillazione atriale* altera l'emodinamica cardiaca

in quanto alla perdita della stessa contrazione atriale consegue una riduzione del riempimento diastolico e della gittata sistolica e quindi la funzione di pompa viene depressa in misura diversa a seconda dell'assenza o presenza di cardiopatia e del tipo di cardiopatia. Per esempio nelle cardiopatie in cui è compromessa la funzione diastolica (stenosi mitralica, cardiomiopatia ipertrofica e dilatativa) gli effetti deleteri dell'aritmia sono soprattutto legati al peggioramento del riempimento ventricolare. Al contrario nelle cardiopatie in cui è compromessa la funzione sistolica (cardiomiopatie ischemica e dilatativa) l'aritmia determina un'ulteriore sofferenza ischemica legata alla riduzione del flusso coronarico dovuta all'aumentata irregolarità della diastole. Il *flutter atriale* è meno frequente della fibrillazione atriale ma in circa il 30% di essi è facilitato dall'uso di farmaci antiaritmici (IC e III). Anche il flutter atriale, specie se condotto 1:1 ai ventricoli può comportare frequenze cardiache elevate e provocare scompenso cardiaco.

Le *tachicardie ventricolari non sostenute* sono definite come tachicardie di durata inferiore a 30" e che non hanno effetti emodinamici. Al contrario le *tachicardie ventricolari sostenute* hanno una durata superiore di 30" oppure inferiore ma che determinano un'instabilità emodinamica fino a provocare sincope o anche arresto cardiaco.

La *fibrillazione ventricolare* è invece una completa desincronizzazione dell'attività elettrica ventricolare, dovuta a molteplici circuiti di rientro a livello ventricolare, a cui consegue un'uguale asincronia meccanica e quindi impossibilità ad assicurare la perfusione sistemica e la vita.

Prevenzione secondaria e primaria della morte improvvisa

La prevenzione della morte cardiaca improvvisa è da sempre uno degli obiettivi più ambiziosi della terapia antiaritmica nei pazienti con malattia cardiaca nota.

Possiamo sostanzialmente distinguere quattro diversi approcci di prevenzione nel paziente a rischio di SCD: terapia farmacologica antiaritmica, ablazione transcatetere in corso di SEF, intervento chirurgico e impianto di ICD. La terapia antiaritmica farmacologica ha da sempre avuto il suo razionale nell'ipotesi per cui le aritmie ventricolari mortali fossero scatenate da aritmie ad elevata frequenza (battiti ectopici ventricolari o TV non sostenuta) insorte su un miocardio elettricamente instabile. Per cui una terapia con farmaci antiaritmici poteva inibire questa aritmogenicità prevenendo così la SCD. Negli studi empirici condotti per valutare l'efficacia di questi farmaci nel prevenire la SCD sono stati utilizzati farmaci antiaritmici di classe 1 (inibitori del canale del sodio) come la chinidina, la procainamide (classe 1A), la lidocaina (classe 1B) e la flecainide (classe 1C); farmaci di classe 2 (bloccanti i recettori beta-adrenergici) ossia i beta bloccanti; farmaci di classe 3 (inibitori del canale del potassio), cui amiodarone, sotalolo e ibutilide; infine antiaritmici di classe 4 (inibitori del canale del Ca^{2+}) ovvero i calcio antagonisti. Fu subito evidente che molti di questi farmaci non davano l'effetto sperato²⁸, e, in alcuni casi potevano anche determinare un peggioramento della prognosi (farmaci di classe 1). Una conferma di questi risultati deludenti arrivò dallo studio CAST²⁹, il quale avvalorò l'evidenza di inefficacia (moricizina) o nocività (encainide, flecainide) dei farmaci di classe 1 nella strategia preventiva. Esso fu condotto allo scopo di evidenziare l'efficacia del trattamento delle ectopie ventricolari nella prevenzione della SCD

nei pazienti post infartuati. Tuttavia entrambi i bracci dello studio, quello con encainide e flecainide (CAST I) e quello con moricizina (CAST II) furono interrotti prematuramente per eccessiva mortalità rispetto il placebo³⁰. Gli unici farmaci che nel tempo hanno dimostrato efficacia nel prevenire le aritmie sono i beta bloccanti e l'amiodarone^{31, 32}. I primi diminuiscono l'aritmogenicità in virtù della loro azione anti adrenergica: migliorando la funzione cardiaca e inibendo l'influenza del sistema simpatico³³; l'amiodarone invece ha dimostrato di avere proprietà antiaritmiche senza deprimere la funzione cardiaca e di avere un'efficacia di gran lunga maggiore rispetto agli altri farmaci antiaritmici¹. In particolare i due studi condotti sull'efficacia dell'amiodarone nel ridurre la mortalità nel post infarto (EMIAT, CAMIAT), hanno dimostrato che l'amiodarone era associato ad una diminuzione della mortalità aritmica, pur non avendo un sostanziale effetto sulla mortalità globale³⁴. Una terapia di combinazione con beta bloccanti e amiodarone ha peraltro dimostrato una maggiore efficacia rispetto l'amiodarone usato in monoterapia³⁵.

Evidenze di efficacia sono emerse dagli studi sugli MRA e ACE-inibitori³⁶, probabilmente in relazione al loro effetto inibitorio sul rimodellamento cardiaco. Essi hanno dimostrato l'importanza di una terapia farmacologica ottimale nello scompenso cardiaco, sia per la malattia cardiaca in sé che per l'effetto antiaritmico.

Gli ICD hanno provato negli anni la loro efficacia nel prevenire le SD nei pazienti sopravvissuti a un precedente arresto cardiaco (prevenzione secondaria) e, alla luce del fatto che i tassi di sopravvivenza precedenti al loro impianto erano notevolmente più bassi, l'attenzione venne fin da subito focalizzata sull'identificazione di pazienti che potevano beneficiarne come prevenzione primaria. In base ai risultati dei molteplici studi condotti, le indicazioni al loro

uso, approvate negli Stati Uniti dal Center of Medicare and Medicaid Services (CMS), si sono ampliate notevolmente, includendo attualmente tutti i pazienti con qualsiasi tipo di malattia cardiaca e $EF < 35\%$.

Il ruolo dell'ICD nello scompenso cardiaco è quindi rivolta a due categorie di pazienti: quelli sopravvissuti a un'aritmia ventricolare potenzialmente mortale o con tachicardia ventricolare sostenuta, e quelli che non hanno sperimentato un arresto cardiaco ma che sono considerati ad elevato rischio. Le attuali linee guida ESC danno indicazione alla prevenzione secondaria con ICD per ridurre il rischio di SD nei pazienti con pregressa aritmia ventricolare sintomatica ed emodinamicamente instabile; mentre la prevenzione primaria è indicata nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico (NYHA 2 e 3) e $EF < 35\%$ che non hanno avuto beneficio da un periodo di almeno tre mesi di terapia farmacologica massimale. In entrambi i casi i pazienti inclusi nella categoria devono avere un buon performance status ed avere un'aspettativa di vita > 1 anno. Sono peraltro in corso importanti studi sul follow up dei pazienti portatori di ICD volti a descrivere il tipo di popolazione che ne sta traendo i benefici, e a delineare le principali differenze tra impianti per prevenzione secondaria o primaria. Precedenti studi hanno mostrato la maggiore incidenza di aritmie ventricolari, opportunamente interrotte dal device, in pazienti con ICD come prevenzione secondaria rispetto ai pazienti in prevenzione primaria. Tuttavia sono ancora in corso studi sull'incidenza di shock inappropriati e sulla diversa efficacia nelle due diverse categorie di pazienti.

L'ICD alle origini³⁷

In base all'evidenza della SD come importante causa di morte nei pazienti con patologia cardiaca, si è sviluppata l'attività di ricerca del Dott. Michel Mirowski, il quale, nel 1970, portò allo sviluppo del primo ICD. Negli anni '60 importanti sviluppi furono introdotti nella terapia della SD: la tecnica della rianimazione cardiopolmonare, la resincronizzazione cardiaca e il monitoraggio elettronico consentirono la creazione nel 1962 di specifiche unità di cura coronarica, la cui prerogativa era la prevenzione secondaria delle aritmie ventricolari. Tuttavia il problema della gestione della morte cardiaca improvvisa rimase una prerogativa di tali unità di cura senza varcare i confini della popolazione ospedalizzata, pur essendo la SD, nel 15% dei casi, la prima manifestazione di una patologia cardiaca, e nel 50% dei casi, ad insorgenza al di fuori dell'ambito nosocomiale. Fu con lo stesso Michel Mirowski che venne riconosciuta l'importanza della prevenzione della SD anche nella popolazione generale. Gli anni '70 videro la ricerca di Mirowski effettuare i primi tentativi di creare uno strumento in grado di combattere la morte aritmica e concretizzarsi con lo sviluppo di un primo prototipo di ICD impiantato in un cane. L'uso del device venne approvato nel 1975 dall'FDA e fu nel febbraio del 1980 che il primo ICD venne impiantato con successo nel corpo umano. Sebbene l'impianto ebbe successo il primo modello pesava circa 225g, richiedeva una toracotomia per l'impianto degli elettrodi ed era solo in grado di erogare una defibrillazione. Negli anni successivi vennero messe in atto importanti modificazioni quali la capacità di cardioversione sincronizzata della tachicardia ventricolare, fino allo sviluppo, negli anni 80 di un ICD basato su un catetere elettrodo e impiantato per via endovenosa allo stesso modo di un pacemaker.

Struttura e funzionamento di un ICD'

I componenti fondamentali degli attuali ICD sono un circuito elettronico, una batteria, la memoria, un microprocessore e un condensatore ad alto voltaggio che consente di trasformare il voltaggio fornito dalla pila in erogazioni fino a 750 V. A differenza dei primissimi prototipi i moderni icd hanno dimensioni ridotte con un peso di 90g e uno spessore di neanche 1 cm. Gli ICD vengono impiantati per via venosa (solitamente con un accesso in vena cefalica o meno frequentemente in vena succlavia) tramite un catetere che raggiunge le camere cardiache e impianta l'elettrodo a livello delle pareti endocardiche in punti diversi a seconda del tipo di stimolazione. Il generatore di impulsi viene poi posto davanti al muscolo grande pettorale, solitamente a sinistra, in quanto ciò consente l'erogazione di un migliore vettore di shock e minor influenza sulla soglia di defibrillazione rispetto l'impianto a destra.

(B) Oltre alla capacità di erogare shock, gli ICD si comportano come i normali pacemaker, ovvero hanno la capacità di stimolare una o entrambe le camere cardiache (atrio e ventricolo), in presenza di disturbi di conduzione dell'impulso elettrico che pregiudichino una contrazione efficace. I pacemaker possono essere monocamerale, bicamerale o biventricolare, in base alla camera o camere in cui avviene la stimolazione (pacing) e il sensing (registrazione dell'impulso). Esso può rispondere a un evento in vari modi: può inibire lo stimolo, per esempio un battito ectopico; può erogare un impulso in risposta a un evento rilevato, come stimolare un impulso in presenza di blocco sinusale; oppure può eseguire entrambe le risposte, per esempio in seguito alla rilevazione di una FA, può inibire l'impulso atriale e stimolarne uno ventricolare. I PM monocamerale, oggi raramente utilizzati, hanno un solo elettrodo impiantato in ventricolo destro. I PM bicamerale

presentano invece due elettrodi, uno in atrio e uno in ventricolo, e hanno la capacità di registrare l'attività elettrica e effettuare una stimolazione sia dell'atrio che del ventricolo. Infine i PM biventricolari che, in aggiunta ai due elettrodi in atrio e ventricolo, hanno un elettrodo in seno coronarico in grado di stimolare il ventricolo sinistro. Tale elettrodo permette di resincronizzare la contrazione dei due ventricoli ed è particolarmente utile in caso di blocco di branca sinistro (BBS). In questo caso l'impulso che raggiunge il ventricolo sinistro non proviene dal setto ma dall'apice per cui la contrazione non è ottimale; il PM biventricolare permette la ripresa della coordinazione tra i due ventricoli. Il PM biventricolare viene usato infatti nella terapia di resincronizzazione (CRT). Gli ICD riuniscono in un unico device un pacemaker monocamerale ma più frequentemente bicamerale e un defibrillatore (la capacità di scarica del PM non supera 1 J, mentre l'ICD raggiunge i 750 J). Nel caso degli ICD associati a CRT (ICD-CRT) abbiamo invece la funzione di PM biventricolare e di defibrillatore. La differenza tra ICD e PM non consiste solo in una diversa potenza erogata, ma anche in un tipo di circuito di registrazione diverso in quanto si crea la necessità di differenziare rumore extracardiaco o altre aritmie diverse dalla tachicardia e dalla fibrillazione ventricolare. Una volta impiantato è necessario stabilire la soglia di sensing e pacing, come tutti i PM, e inoltre la soglia di defibrillazione (DFT). La durata complessiva di un ICD può variare in base al numero di shock erogati, alla dipendenza dal pacemaker, è comunque previsto che duri intorno ai 5-9 anni. Per quanto riguarda il funzionamento gli ICD agiscono mediante un monitoraggio continuo della frequenza cardiaca e somministrano la terapia nel momento in cui questa supera quella stabilita dalla programmazione del device. Tuttavia la terapia è diversa a seconda dell'entità della

frequenza rilevata: per esempio se la frequenza non supera la DFT, l'ICD agisce erogando un ATP (pacing anti tachicardia) nella zona in cui è rilevato l'impulso ectopico; al contrario se supera la DFT, e quindi siamo di fronte ad una FV, eroga uno shock. Questo ha il duplice vantaggio di permettere di trattare aritmie più pericolose con maggiore aggressività e di risparmiare al paziente eccessivi shock per aritmie più lente che sono suscettibili di una terapia con ATP. Se l'ATP risultasse inefficace, dopo più tentativi, viene poi erogato uno shock. Gli shock che possono essere erogati per interrompere un'aritmia sono diversi a seconda che si tratti di una tachiaritmia ventricolare o di una FV. Nel primo caso gli shock sono sincronizzati con la frequenza dell'aritmia (cardioversione), nel secondo caso sono asincroni (defibrillazione). Inoltre gli ICD forniscono una stimolazione anti bradicardica con modalità mono o bicamerale.

La scelta dell'ICD ottimale per un determinato paziente varia a seconda di diversi fattori, quali la necessità di stimolazione anti bradicardica per cui bisogna decidere tra un ICD mono o bicamerale o il bisogno di una resincronizzazione per cui bisogna optare per un ICD CRT. L'attuale tendenza negli USA è quella di impiantare più ICD bicamerali, tuttavia da uno studio (DAVID) è emerso il vantaggio dei monocamerali in caso di assenza di bradiaritmie associate³⁸.

Le linee guida per la prevenzione della morte improvvisa e il loro mutamento negli anni

La selezione dei pazienti suscettibili di un impianto di ICD è tuttora una decisione complessa. Come già detto sono due le categorie di pazienti che possono trarne beneficio: la prima comprende pazienti sopravvissuti ad una aritmia ventricolare potenzialmente letale

(quindi allo scopo di prevenzione secondaria); la seconda comprende le persone che non hanno sperimentato un arresto cardiaco ma che presentano un elevato rischio di subirne uno.

ICD come prevenzione secondaria

L'efficacia dell'ICD nella prevenzione secondaria venne dimostrato fin dai primi studi randomizzati sul suo utilizzo. Di questi l'**AVID** ("Antiarrhythmics Versus implantable defibrillator"), nel 1997, fu il primo a dimostrare una diminuzione statisticamente significativa della mortalità associata all'uso di ICD. Esso confrontò l'efficacia relativa dell'ICD rispetto i farmaci antiaritmici di terza generazione (amiodarone e sotalolo) e il loro diverso effetto sulla mortalità globale nella prevenzione secondaria, con la conclusione della superiorità dello stesso ICD. Infatti dei 1016 pazienti colpiti da arresto cardiaco o aritmia ventricolare maligna negli ultimi 4 anni, 507 furono destinati al device e 509 alla terapia farmacologica. A distanza di un anno la sopravvivenza globale nel gruppo con l'ICD era del 89,3% rispetto al 82,3% del gruppo in terapia con amiodarone; a tre anni era rispettivamente del 75,4% e del 64,1%. La riduzione della mortalità complessiva grazie all'ICD era del 39% nel primo anno e del 31% dopo tre anni³⁹.

Nel 2000 un altro importante studio confermò questi risultati, pur non considerando i risultati ottenuti a favore dell'ICD rispetto l'amiodarone statisticamente significativi. Il **CIDS** ("Canadian Implantable Defibrillator Study") paragonò infatti gli effetti dell'ICD e dell'amiodarone sulla mortalità globale e per aritmia. Un numero di 659 pazienti sopravvissuti a una FV, tachicardia ventricolare maligna o sincope di origine indeterminata, vennero divisi in due gruppi, trattati l'uno con l'amiodarone e l'altro con ICD. La terapia con ICD si associò ad una riduzione del 20% del rischio relativo di

mortalità globale e del 33% di mortalità per cause aritmiche⁴⁰. Tali risultati vennero confermati lo stesso anno dallo studio **CASH** ("Cardiac Arrest Study Hamburg"), che si pose l'obiettivo di comparare l'ICD con la terapia farmacologica antiaritmica (amiodarone, propafenone, metoprololo) nei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco secondario ad aritmia ventricolare documentata. Lo studio, durato 10 anni, confermò che la terapia con ICD era associata alla riduzione del 23% della mortalità globale⁴¹.

Una successiva meta-analisi condotta su questi tre studi, con lo scopo dare una stima più precisa dell'efficacia dell'ICD, arrivò alla conclusione che il device era associato a una riduzione complessiva della mortalità globale del 28% rispetto l'amiodarone; quasi interamente dovuta a una riduzione del 50% della mortalità per aritmia⁴².

In base a questi studi prima nel 2005 la Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society e poi nel 2008 l'AHA introdussero nelle loro linee guida le raccomandazioni all'utilizzo dell'icd individuando nei pazienti con HF-REF con EF<35% che avevano sperimentato un episodio aritmico maligno o un arresto cardiaco coloro che potevano trarre beneficio dall'impianto dell'ICD^{43, 44}.

ICD come prevenzione primaria

Più complessa è stata la strada che ha condotto all'elaborazione delle attuali linee guida all'uso dell'ICD in prevenzione primaria. L'impianto di ICD non è infatti scevro da complicanze, che vanno dall'erogazione di shock inappropriati e malfunzionamento del device ad incremento dell'ospedalizzazione; inoltre continuano ad essere molto costosi e necessitano di un rigido follow up in centri specializzati. Tuttavia, in relazione all'epidemiologia della SD e al

suo esito infausto nel 95% dei casi, è evidente come una considerevole parte della popolazione che, se fosse sopravvissuta all'evento aritmico sarebbe rientrata nella prevenzione secondaria, ne sia irrimediabilmente esclusa. Sono stati quindi condotti numerosi studi sui fattori di rischio di morte cardiaca improvvisa, col fine di individuare i pazienti per i quali l'impianto di ICD potesse rappresentare un basso rapporto rischio beneficio. Il principale parametro, la cui diminuzione è direttamente proporzionale al rischio di morte cardiaca improvvisa, è l'EF; un valore al di sotto di 35%-30% si associa a un netto aumento del rischio di FV e tachicardia ventricolare sostenuta (TVS). Il rischio di SD è inoltre dipendente dall'eziologia delle alterazioni strutturali cardiache che hanno condotto al calo dell'EF, con la cardiopatia ischemica dovuta a pregresso IMA o a malattia coronarica cronica (CAD), la causa più frequente. Il primo trial condotto sulla prevenzione primaria della SD fu il "Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial" (**MADIT**). Esso sancì la superiorità dell'ICD sulla terapia farmacologica, evidenziando, in pazienti con patologia coronarica, in classe NYHA 1,2,3, con una $EF < 35\%$, uno studio elettrofisiologico anormale e anamnesi positiva per pregressa TVS, una riduzione della mortalità globale del 55% e della SD del 75%⁴⁵. Nel 2000 il "Multicenter Unsustained Tachicardia Trial" (**MUSTT**) si proponeva di confrontare l'effetto della terapia farmacologica antiaritmica associata alla terapia tradizionale per lo scompenso (ACE-inibitori e betabloccanti) sulla sopravvivenza di pazienti con CAD, $EF < 40\%$ e TVS, rispetto alla sola terapia per lo scompenso. Sebbene non fosse uno studio condotto sull'efficacia dell'ICD come prevenzione primaria, dimostrò che solo l'ICD si associava ad una significativa riduzione del rischio di SD (28%), mentre non vi era significativa differenza se allo schema farmacologico dello

scompenso era associata o meno la terapia antiaritmica⁴⁶. Nel 2002 il trial **MADIT II**, considerò 1232 pazienti con malattia coronarica, EF<30% e nessun altro parametro di stratificazione. Al 60% di questi fu impiantato un ICD in aggiunta alla somministrazione della terapia farmacologica tradizionale; l'end point primario era la riduzione della mortalità globale. Lo studio fu però interrotto prematuramente dopo neanche 20 mesi in quanto rivelò una diminuzione della mortalità del 30% nei pazienti portatori di ICD⁴⁷. Questi importanti studi esitarono in un cambiamento delle linee guida scientifiche e cliniche per l'impianto di ICD. Il CMS stabilì che l'impianto dei device come prevenzione primaria dovesse avvenire solo in pazienti il cui QRS fosse superiore ai 120ms, in quanto lo studio non aveva mostrato una riduzione della mortalità statisticamente significativa nei pazienti con QRS<120ms⁴⁸. Tale affermazione diede luogo ad una controversia relativa al fatto che una quota di pazienti suscettibili di terapia preventiva sarebbe stata esclusa sulla base delle conclusioni di uno studio che non aveva incluso nei criteri di selezione dei pazienti uno studio elettrofisiologico, il quale avrebbe potuto evidenziare un'aritmia inducibile. Inoltre, essendosi lo studio interrotto prematuramente, non era stato possibile ottenere una visione completa delle effettive percentuali sulla sopravvivenza a lungo termine nei pazienti al di fuori del valore del QRS considerato. Per valutare l'efficacia dell'uso preventivo di ICD biventricolari nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata sulla base dei criteri MCS (QRS>120ms), è stato condotto lo studio multicentrico controllato **COMPANION** ("Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in patients with chronic congestive heart failure"). A 1520 pazienti con CAD, EF<30% e QRS>120ms, furono assegnati, con un rapporto 1:2:2, una terapia farmacologica ottimale (ACE-inibitori, diuretici,

betabloccanti, MRA) da sola o associata a una terapia di resincronizzazione con PM biventricolare (CRT) o a un ICD-CRT. L'end point primario era rappresentato dalla mortalità o dalla ospedalizzazione per ogni causa, mentre l'end point secondario era la mortalità da ogni causa. Sono state inoltre analizzate a posteriori la morte e l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari e per insufficienza cardiaca. Rispetto ai pazienti trattati con terapia farmacologica la resincronizzazione cardiaca sia con un PM, che con un ICD-CRT riduceva di circa il 20% il rischio di morte o di ospedalizzazione da ogni causa. Rispetto al trattamento con sola terapia farmacologica, l'impianto di un ICD-CRT riduceva la mortalità totale del 36%, mentre la resincronizzazione con PM biventricolare riduceva la mortalità del 24%. Rispetto al trattamento con terapia farmacologica, il rischio combinato di morte o ospedalizzazione da insufficienza cardiaca veniva ridotto del 34% dall'uso del PM e del 40% dall'uso dell'ICD-CRT⁴⁹. I risultati dello studio dimostravano quindi che i pazienti con insufficienza cardiaca cronica, in fase avanzata e con intervallo QRS prolungato, potevano trarre beneficio dalla resincronizzazione cardiaca, in particolare se associata ad un defibrillatore impiantabile che riduceva significativamente il rischio combinato di morte e di ospedalizzazione.

Nel 2003 risultati opposti arrivarono dallo studio **AMIOVIRT**, il quale dimostrò che nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica e tachicardia ventricolare non sostenuta la differenza tra amiodarone e ICD per quanto riguarda la mortalità e la qualità di vita non era significativa; tuttavia l'amiodarone era consigliato in quanto presentava un miglior rapporto costo beneficio e un, seppur minimo, aumento della vita senza aritmia⁵⁰. Punti deboli dello studio, e quindi forieri di inattendibilità, furono però il ristretto

numero di pazienti arruolati e una non ottimale terapia farmacologica contro lo scompenso⁵¹.

Nel 2005 furono pubblicati i risultati di un trial, **SCD-HeFT** (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), condotto in pazienti con scompenso cardiaco classe 3 e 4 NYHA, EF<35% e cardiomiopatia dilatativa ad eziologia ischemica o non ischemica, in cui vennero confrontati gli effetti sulla mortalità globale dell'amiodarone e dell'ICD in associazione alla terapia convenzionale. L'ipotesi era che l'amiodarone o l'ICD monocamerale riducessero il rischio di morte per ogni causa nei pazienti con scompenso cardiaco da lieve a moderato. Dei 2521 pazienti considerati, il 70% in classe NYHA 2 e il 30% in classe NYHA 3; la EF media era del 25% e la causa dello scompenso era ischemica nel 52% dei casi e non ischemica nel 48%. Questi pazienti vennero divisi in 3 gruppi, ai quali furono assegnati rispettivamente placebo, amiodarone e ICD in associazione alla terapia farmacologica tradizionale. Su un periodo di osservazione complessivo di 5 anni si è visto che l'amiodarone confrontato col placebo era associato ad una mortalità simile (28% contro 29%) e non aveva un significativo impatto sul rischio di SD. Al contrario la terapia con defibrillatore cardiaco impiantabile monocamerale, rispetto al placebo, aveva determinato una riduzione del rischio di morte del 23% e dopo 5 anni nella popolazione totale una riduzione assoluta della mortalità del 7.2%. Inoltre i risultati non erano influenzati tanto dall'eziologia ischemica o meno, quanto dalla classe NYHA a cui appartenevano i pazienti⁵². Alla luce di questi importanti risultati nel corso dello stesso anno le linee guida per l'impianto di ICD come prevenzione primaria subirono un profondo cambiamento. Vennero incluse nei criteri anche la cardiomiopatia dilatativa non ischemica, venne aumentato il limite della EF da 30% a 35% e anche una classe NYHA

4 se rispettava tutti gli altri criteri⁵³. Nel complesso, quindi, tutti i pazienti con patologia cardiaca e una EF minore o uguale a 35% sono candidabili all'impianto di ICD. Importante notare che l'impianto di ICD anche come prevenzione primaria debba avvenire dopo un periodo variabile da un episodio acuto di IMA ; periodo in cui si dovrà attuare una terapia farmacologica o di rivascularizzazione ottimale⁵⁴. In seguito a tali interventi la EF può infatti migliorare rendendo quindi non giustificabile l'impianto di un Device. Inoltre, in uno studio condotto in pazienti con IMA e impianto di ICD a scopo preventivo, non vennero individuati cambiamenti sulla mortalità globale: l'ICD fu associato a una diminuzione della mortalità aritmica ma anche ad un aumento della mortalità per altre cause⁵⁵.

L'ICD ha anche un ruolo nella prevenzione primaria nei pazienti con HF-PEF⁵⁶ ma con condizioni che li predispongono ad aritmie ventricolari (sindrome di Brugada, cardiomiopatia ipertrofica, sindrome del QT lungo, displasia aritmogena del ventricolo destro) le quali devono essere investigate con uno studio elettrofisiologico, in modo da impostare una corretta prevenzione.

Così come è importante sapere quando impiantare un ICD, è necessario conoscere i criteri di esclusione, che comprendono: pazienti con cause reversibili di FV o TV (per esempio aritmie insorte nelle prime 48 ore da un IMA a causa di anomalie elettrolitiche), pazienti con persistente FV/TV controllata però da una terapia antiaritmica o ablativa, severe patologie psichiatriche per le quali sia difficoltoso un follow up costante, pazienti con scompenso cardiaco severo (classe 4 NYHA), in quanto è più probabile una morte per insufficienza di pompa piuttosto che una

aritmica, e infine pazienti con aspettativa di vita di meno di un anno e che quindi non gioverebbero dei benefici¹⁰.

Rischi e complicanze

L'impianto transvenoso dell'ICD ha determinato una riduzione dell'incidenza di complicanze chirurgiche e della mortalità (<1%) rispetto all'approccio traumatizzante della toracotomia. Tuttavia sono comunque possibili alcune complicanze chirurgiche correlate con la procedura o tardive. Il dislocamento degli elettrocateri, la più frequente complicanza chirurgica, si presenta con una frequenza che oscilla tra l'1% e il 10%, mentre l'infezione post-impianto tra lo 0.8% e il 4% dei casi. L'ICD può essere responsabile di tachiaritmie ventricolari e fibrillazioni atriali, che possono determinare una serie di ulteriori e spiacevoli shocks. Altri eventi avversi riguardano sanguinamenti, ematomi, eventi tromboembolici, e rare perforazioni cardiache durante l'introduzione dell'elettrocatero (<1%)⁵⁷. Il malfunzionamento del device, provocato dalla rottura dei cateteri, comporta un'irregolare funzionamento dell'ICD con mancato riconoscimento delle aritmie e/o mancata erogazione della terapia, o viceversa shock inappropriato in assenza di aritmia. Sono stati segnalati in portatori di ICD impatto psicologico negativo dovuto agli shock ricevuti e riduzioni delle capacità fisiche e mentali con aumento dell'ansia⁵⁸.

L'efficacia degli ICD nella prevenzione della morte improvvisa e gli shock inappropriati

Gli ICD hanno dimostrato la loro efficacia nell'aumentare la sopravvivenza nei pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa. Tuttavia un rilevante problema è l'eventualità non rara di erogazioni di shock inappropriati. Infatti l'elevata sensibilità di questi

apparecchi nell'avvertire le aritmie è controbilanciata da una specificità non altrettanto alta che aumenta la possibilità di erogazione di shock non appropriati⁵⁹. Questi ultimi sono più frequenti nei primi sei mesi dall'impianto e le cause possono essere varie; la maggior parte delle alterate percezioni di aritmie ventricolari da parte dell'ICD è dovuta a rumori di fondo, tachicardie sopraventricolari, oversensing onde T. la fibrillazione atriale rimane tuttavia la causa più frequente degli shock inappropriati⁶⁰. In uno studio condotto per valutare l'incidenza e l'eziologia degli shock inappropriati nella popolazione portatrice di ICD, vennero presi in esame 81 pazienti, dei quali la patologia sottostante era nel 39% ischemica, 32% dilatativa e 28% da altre cause. Dei 58 pazienti che completarono i 12 mesi di follow up 35 persone sperimentarono nel complesso 337 shock, di cui 74 erano shock inappropriati dovuti ad alterazioni del ritmo e aritmie diverse dalla FV e TV. Si vide che la causa predominante di shock inappropriati erano le tachicardie sopraventricolari, in particolare il flutter e la FA, responsabili di circa il 55% degli shock non appropriati⁶⁰.

In uno studio retrospettivo vennero considerati gli shock appropriati e non occorsi in 1117 portatori di ICD in un follow up di quasi 3 anni, con il risultato di una terapia appropriata nel 27,7% e 54% dei pazienti rispettivamente in prevenzione primaria e secondaria. Invece una terapia inappropriata si verificò negli stessi gruppi di pazienti nel 15% e nel 25,4% dei casi⁶¹. Venne evidenziato un forte impatto sulla sopravvivenza globale dell'intervento appropriato del device, mentre gli interventi inappropriati non determinavano un aumento della mortalità né in prevenzione primaria che secondaria. Del resto è però innegabile che gli shock sono correlati ad un peggioramento del quadro clinico del paziente per il semplice fatto

che l'insorgenza di aritmie è indice di progressione della patologia^{62, 63}.

Per altri Autori quest'aumento della mortalità esiste ed è correlato sia agli shock appropriati, quindi legati ad un'aritmia potenzialmente fatale, sia a shock inappropriati, scatenati da errori di interpretazione del device⁶⁴. L'aumento di mortalità dovuta agli shock in generale è verosimilmente imputabile alle aritmie che provocano l'intervento dell'ICD. E' per questo infatti che le aritmie indotte al momento dell'impianto dell'ICD per testarne la funzionalità, non sono associate ad un peggioramento della prognosi quanto le aritmie spontanee che provocano l'erogazione dello shock. In una review del 2012 condotta sulle terapie antiaritmiche erogate dall'ICD si arrivò alla conclusione che pur essendo gli ICD efficaci nel prevenire la MI e aumentare la sopravvivenza in gruppi selezionati di pazienti, gli interventi del device sia appropriati che non hanno un'associazione negativa con l'outcome clinico, la qualità di vita ed aumentano la mortalità⁶⁴. In alcuni casi gli shock erogati dagli ICD sono stati riconosciuti direttamente responsabili del peggioramento dello scompenso cardiaco, in relazione alla capacità di indurre infiammazione persistente, necrosi e fibrosi evidenziata da alcuni Autori. In particolare queste modificazioni avverrebbero in pazienti la cui funzione ventricolare sinistra è già significativamente depressa⁶³.

Gli ICD rappresentano sicuramente la terapia più efficace disponibile al momento attuale per prevenire la MI, tuttavia non è ancora disponibile una terapia che riesca ad agire nei momenti patogenetici precedenti allo sviluppo dell'aritmia fatale. In ogni caso, sia che sia presente o meno un'associazione negativa tra shock e outcome del paziente, l'attività dell'ICD determina in molti casi un peggioramento qualità di vita del paziente, è per questo che

importante è istruire lo stesso paziente a tale eventualità, in modo che ciò abbia un minore impatto psicologico. Gli shock sono infatti associati spesso a sintomi invalidanti dolore precordiale, tachicardia e sincope, la cui ricorrenza può provocare in alcuni individui anche depressione^{63, 65}. E' stato stimato che circa 1/3 dei pazienti con ICD sia affetto da disordini psichiatrici, in primis disfunzioni emozionali, che sarebbero interconnesse con un peggioramento del compenso cardiaco; in particolare in questi pazienti un'ansia e depressione instauratasi attiverrebbero costantemente l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema nervoso simpatico, mentre diminuirebbero il tono vagale. La stimolazione simpatica cronica a sua volta avrebbe un effetto diretto sul miocardio, peggiorandone la funzione⁶³.

Una review condotta nel 2012 si è posta come scopo evidenziare eventuali fattori correlati a una riduzione dell'erogazione di shock sia appropriati che inappropriati e, di conseguenza, associati ad un migliore outcome dei pazienti. E' stato visto che la variabile più importante rimane una corretta terapia farmacologica antiaritmica, pur avendo un'evidenza limitata all'amiodarone e ai beta bloccanti⁶¹, al sotalolo e alla azimilide⁶⁶. Inoltre è stato evidenziato anche il ruolo della CRT nella prevenzione degli shock, verosimilmente in virtù del suo effetto nel ridurre il substrato aritmogenico, e dell'ablazione transcatetere di tachicardia ventricolare. Quest'ultima tecnica si è dimostrata efficace nel prevenire il rilascio di aritmie nei pazienti che hanno sperimentato multipli interventi dell'ICD, e spesso rappresenta l'unica possibilità di interrompere eventi così drammatici^{62, 63, 65}.

Nella maggior parte dei casi è sufficiente un solo shock per risolvere un'aritmia. In alcuni casi però sono necessari multipli shock in un breve margine di tempo; nello specifico in caso della cosiddetta tempesta aritmica, una condizione di aritmia in cui sono necessari

più di tre shock in un breve lasso di tempo per interromperla. In questi casi è stata dimostrata l'efficacia dell'associazione di una terapia antiaritmica con beta bloccanti e amiodarone all'azione dell'ICD. In uno studio osservazionale prospettico vennero studiati 136 portatori di ICD per un periodo di 403 ± 242 giorni, in modo da definire l'incidenza e l'impatto prognostico delle tempeste aritmiche, definite qui come episodi di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenuta in cui erano necessari un numero maggiore o uguale a 3 interventi del device nell'arco di 24 ore per interromperle. Tempeste elettriche si verificarono in 14 dei 136 pazienti (10%) in media dopo 133 ± 135 giorni dopo l'impianto. Il numero di eventi aritmici che costituivano queste tempeste erano in media 17 per ogni paziente. Nella maggior parte dei pazienti le aritmie potevano essere interrotte efficacemente con una terapia di combinazione con beta bloccanti e amiodarone. Per quanto riguarda la prognosi non esitavano in un peggioramento dell'outcome⁶⁷. Si stima che all'incirca il 25% dei pazienti con un ICD sviluppi una tempesta aritmica nel corso dei primi 4-5 anni dall'impianto. Nonostante la presenza dell'ICD questo rappresenta un evento drammatico e potenzialmente fatale sia per l'aritmia stessa sia per i multipli shock erogati dal device che contribuiscono al deterioramento della funzione cardiaca. L'unica terapia in grado di evitare sembra l'ablazione transcatetere⁶⁸.

SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'incidenza di aritmie ventricolari nei pazienti con severa disfunzione ventricolare sistolica sinistra. Per ottenere i dati relativi all'incidenza di aritmie sono stati considerati pazienti portatori di ICD e ICD-CRT in cui è possibile ottenere una registrazione certa dell'episodio. Gli obiettivi sono quelli di evidenziare eventuali differenze tra i pazienti portatori di solo ICD e quelli sottoposti anche a CRT ed identificare possibili predittori, clinici, bioumorali e strumentali, di episodi aritmici ventricolari.

MATERIALI E METODI

I pazienti presi in esame in questo studio sono tutti seguiti presso la Sezione Dipartimentale " Scompenso e Continuità assistenziale" dell'AOUP, e i dati: clinico anamnestici, biometrici, bioumorali, strumentali, terapeutici e i relativi follow up dei pazienti in esame, sono tutti contenuti in un database elettronico costantemente aggiornato.

Da questo archivio è stata selezionata una coorte di pazienti con scompenso cardiaco che nel corso del follow up ha ricevuto indicazione all'impianto di ICD o ICD-CRT in prevenzione primaria o secondaria secondo le linee guida internazionali. Questa coorte è costituita da 120 pazienti, di cui 79 (65,8 %) sono portatori di ICD-CRT e 41 (34,2%) di ICD. Di questi 120 pazienti sono stati valutati i parametri clinico-strumentali e l'insorgenza di aritmie ventricolare in un follow up medio di 5 anni dall'impianto di un Defibrillatore Impiantabile (ICD).

Per quanto riguarda i dati clinici, è stata presa in considerazione:

- L'eziologia dello scompenso e più precisamente la presenza di Cardiomiopatia dilatativa (CMD), Cardiopatia Ipertensiva (CHD), Cardiopatia ischemica (CAD) o Valvolare (VAD);
- La presenza di comorbidità quali Diabete Mellito ed insufficienza renale cronica;
- La classe funzionale NYHA; questa è stata valutata all'impianto del dispositivo e ai successivi controlli.
- Gli esami ematochimici quali: emocromo, creatinina e clearance della creatinina stimata mediante la formula di Cockcroft-Gault, elettroliti e transaminasi; tutti rivalutati periodicamente (almeno

ogni 6 mesi) e tempestivamente ripetuti in caso di episodi aritmici ventricolari noti.

-La terapia; si precisa che tutti i pazienti erano in terapia medica ottimale assumendo ACE-inibitore o Sartano, Beta-bloccante, antialdosteronico e diuretico dell'ansa; inoltre alcuni di questi assumevano anche digitale, Amiodarone o Ca-antagonisti diidropiridinici a seconda delle esigenze cliniche.

Per quanto riguarda i dati strumentali sono stati valutati:

-L'Elettrocardiogramma (ECG); per tutti i pazienti è stato registrato un ECG a 12 derivazioni ad ogni visita medica, al fine di valutare la presenza di Fibrillazione Atriale (FA), flutter atriale (FuA), BAV di vario grado, BBSx o BBDx.

-L'ECCOCardiogramma; è stato eseguito annualmente mediante tecnica trans-toracica in proiezione asse lungo parasternale, asse corto parasternale e apicale 4-5 e 2 camere con apparecchiatura Philips Sonos 5550, CX 50 ed iE33, ottenendo dati relativi alla misurazione del LAD, dell'area dell'atrio sinistro, dell'EDV, dell'ESV, dell'EF (ventricolo sinistro espressa in %), della TAPSE e della PAPs. L'insorgenza di aritmie ventricolari, nei pazienti presi in esame, è stata valutata mediante l'interrogazione del Device che fornisce dati relativi agli episodi e agli interventi del dispositivo stesso. Sono state prese in considerazione solo le aritmie ventricolari sostenute e quindi interrotte mediante ATP o DC Shock dell'ICD.

RISULTATI

Caratteristiche generali della popolazione

La popolazione considerata risulta costituita da 120 pazienti, di cui 92 uomini (76,67%) e 28 donne (23,33%), con un'età media di $66,4 \pm 9,8$ anni.

Per quanto riguarda il peso la media è di $78,5 \pm 14,5$ Kg.

I valori pressori risultavano essere in media $124,8 \pm 18,5$ mmHg per la pressione sistolica e $76,3 \pm 8,9$ mmHg per la pressione diastolica.

Eziologia e fattori di rischio

Dal punto di vista eziologico, l'insufficienza cardiaca era conseguente a cardiopatia ischemica nel 45,8% dei pazienti, mentre era riconducibile nel 40,8% dei casi a cardiomiopatia dilatativa e nell'8,3% a cardiopatia ipertensiva; infine, l'eziologia valvolare era riscontrata nel 5,8% dei casi.

Nella popolazione in studio è stata indagata la presenza di diabete mellito: dei 120 pazienti, 37 risultavano affetti da questa patologia, con una prevalenza percentuale del 31,36%.

Dati clinici e parametri bioumorali

La sintomatologia dei pazienti è stata valutata in base alla classe funzionale NYHA, evidenziando un valore mediano in classe II.

Nel periodo di follow up di 5 anni, dei 120 pazienti, 39 (32,5%) hanno subito almeno un ricovero per riacutizzazione di scompenso cardiaco e si sono verificati 21 decessi (17,5% dei pazienti), di cui 13 (10,8%) imputabili a cause cardiache.

Gli esami bioumorali hanno evidenziato i seguenti valori medi pre-impianto del dispositivo di defibrillazione: sodiemia $140 \pm 2,5$ mEq/l; potassiemia $4,6 \pm 0,5$ mEq/l; emoglobinemica $13,5 \pm 1,8$ g/dl;

creatininemia $1,2 \pm 0,4$ mg/dl. La clearance della creatinina, calcolata secondo la formula di Cockcroft-Gault, è risultata $73,3 \pm 28,6$ ml/min.

Dati elettrocardiografici ed ecocardiografici

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame elettrocardiografico all'inizio del periodo di studio e nel successivo follow up. Nell'ambito della popolazione considerata, la fibrillazione atriale era presente nell'11,7% dei pazienti, mentre 15% della popolazione risultava portatore di un blocco di branca sinistro (BBS).

I parametri ECOcardiografici documentati nella popolazione in studio sono elencati nella tabella seguente in cui è indicata la media al tempo dell'impianto:

PARAMETRI IN ESAME	MEDIA
Diametro dell'Atrio Sinistro (LAD)	$46,4 \pm 6,7$ mm
Area dell'Atrio Sinistro	$26,7 \pm 5,6$ mm
Diametro Interno del Ventricolo Sinistro Diastolico (LVIDd)	$65,7 \pm 6,9$ mm
Spessore del Setto Interventricolare in diastole (IVSTd)	$10,3 \pm 3,1$ mm
Spessore della Parete Posteriore in diastole (PWTd)	$9 \pm 1,2$ mm
Volume Telediastolico (EDV)	$178 \pm 56,4$ ml
Frazione d'Eiezione (EF)	$29,4 \pm 5,7\%$
Grado di insufficienza mitralica (IM)	lieve-moderata
Escursione Sistolica del Piano Valvolare della Tricuspidi (TAPSE)	$18,7 \pm 4$ mm
Pressione dell'Arteria Polmonare in sistole (PAPs)	$37,5 \pm 9,6$ mmHg

Terapia

Tutta popolazione in esame assumeva terapia medica ottimale: un diuretico dell'ansa (Furosemide) era prescritto nel 100% dei casi,

con un dosaggio medio di $413,8 \pm 525,6$ mg/settimana. ACE-inibitori o Sartani erano impiegati dall'87,5% dei pazienti, i beta-bloccanti nel 98,3% e gli anti-aldosteronici nel 71,7%. Il 43,3% dei pazienti assumeva digitale in terapia e il 5% riceveva calcio-antagonisti diidropiridinici. Infine il 18,3% dei pazienti era trattato con Amiodarone.

Gli ICD nella popolazione studiata

Dei 120 pazienti, 79 (65,83%) erano portatori di ICD-CRT, mentre nei restanti 41 pazienti (34,17% della popolazione) era stato impiantato un ICD monocamerale.

Nell'ambito della popolazione in studio, il 35% dei pazienti ha avuto, durante il periodo di follow-up, almeno un episodio aritmico ventricolare interrotto dal Device in forma di erogazione di shock o ATP.

Risultati dell'analisi statistica

Confronto ICD e CRT D (ICD BIV)

Dei 120 pazienti, 79 erano portatori di ICD biventricolare (ICD-CRT o CRT-D), mentre 41 avevano un ICD monocamerale. La media dell'età era significativamente maggiore nei pazienti portatori di ICD-CRT (63,55 vs 69,37), con una $P=0,000952$.

Il confronto della mortalità tra i pazienti portatori di ICD-CRT e ICD monocamerale non ha evidenziato differenze statisticamente significative: la mortalità complessiva risultava leggermente più alta nei pazienti con ICD-CRT (19% contro il 14,6%, $P=0,55$), mentre la mortalità per cause cardiache era maggiore nei portatori di ICD monocamerale (12,2% vs 10,1%, $P=0,73$).

	ICD	ICD-CRT	TOT
Morte Cardiaca	5 (12,2%)	8 (10,1%)	13 (10,8%)
Morte Totale	6 (14,6%)	15 (19%)	21 (17,5)
Vivi	35 (85,4%)	64 (81%)	109 (82,5%)
Totale	41	79	120

Nei due gruppi di pazienti è stata indagata la frequenza con cui si verificava almeno un'erogazione di shock o ATP da parte del Device. Dal calcolo statistico è emerso che tra i portatori di ICD monocamerale era maggiore la percentuale di pazienti che hanno sperimentato uno o più interventi del Defibrillatore rispetto ai pazienti sottoposti a resincronizzazione cardiaca [ICD-CRT] (51,2% vs 26,6%), con una differenza statisticamente significativa ($P=0,007$.)

Shock/ATP	ICD	ICD BIV	TOT
Si	21 (51,2%)	21 (26,6%)	42 (35%)
No	20 (48,8%)	58 (73,4%)	78 (65%)

Per quanto riguarda i ricoveri e/o accessi al PS per riacutizzazione di scompenso cardiaco si nota come tra i portatori di CRT-D sia nettamente minore il numero di eventi rispetto ai soli ICD con una percentuale, durante il periodo di follow up, rispettivamente del (24,1% vs 48,8%) statisticamente significativa ($p=0,006$).

	ICD	ICD BIV	TOT
Ricoveri per SCC	20 (48,8%)	19 (24,1%)	39 (67,5%)
Non ricoveri SCC	21 (51,2%)	60 (75,9%)	81 (32,5%)

I parametri ecocardiografici presi in considerazione nel confronto tra i due gruppi sono stati la FE, l'EDV e la PAPs. Questi parametri, al momento dell'impianto, non presentavano differenze statisticamente significative nei due gruppi. La EF nei pazienti trattati con ICD-CRT era in media del 30,1% mentre nei pazienti con ICD monocamerale risultava del 28,7% ($P=0,17$); l'EDV medio era rispettivamente 185 ml e 175,9 ml ($P=0,44$); infine la PAPs presentava valori medi di 38,8 mmHg e 36 mmHg ($P=0,052$).

	ICD	ICD BIV	p
Età	63,55+-10,1	69,37+-8,2	0,002
EF	28,7+-4,1	30,1+-7,5	0,17
EDV	175,9+-47,2	185+-66,7	0,44
PAPs	36+-9,5	38,8+-9,9	0,052

Confronto interventi (Shock/ATP) e non interventi negli ICD/ICD-CRT

È stato effettuato un confronto tra i pazienti che durante i periodi di follow-up sono andati incontro ad almeno un intervento del Device e coloro in cui non sono stati erogati shock o ATP.

L'età media non differiva significativamente nei due gruppi ($68,31 \pm 9,05$ nei pazienti senza interventi vs $65,66 \pm 9,61$ nei pazienti con interventi).

La distribuzione per sesso nelle due popolazioni è risultata la seguente, senza differenze significative tra i gruppi:

	Shock/ATP	No Shock/ATP	TOT
M	33 (78,6%)	59 (75,6%)	92 (100%)
F	9 (21,4%)	19 (24,4%)	28 (100%)

La classe NYHA appariva sovrapponibile, essendo rispettivamente $2 \pm 0,6$ nei pazienti con shock/ATP e $2,2 \pm 0,7$ nei pazienti senza shock/ATP ($p=0,18$).

Un dato emerso dal confronto di tali gruppi è stato un peso significativamente superiore nei pazienti con interventi del Device rispetto al gruppo di pazienti in cui non si verificavano interventi ($82,23 \pm 14,9$ vs $76,34 \pm 15,1$; $P=0,019$).

Per quanto riguarda la prevalenza delle diverse eziologie nei pazienti che hanno avuto o meno un intervento dell'ICD, possiamo notare come l'eziologia ischemica sia la più rappresentata in entrambi i gruppi; a seguire troviamo la cardiomiopatia dilatativa, la cardiopatia ipertensiva e le valvulopatie, con un ordine di frequenza simile nei due gruppi confrontati. Non si rilevano dunque differenze nella distribuzione dell'eziologia dell'insufficienza cardiaca; da notare, in particolare, come la prevalenza della cardiopatia

ischemica in entrambe le popolazioni sia quasi equivalente (45,2% negli interventi e 46,2% nei non interventi).

	Shock/ATP	No Shock/ATP	TOT
CAD	19 (45,2%)	36 (46,2%)	55 (45,8%) p= 0,9
CMD	16 (38,1%)	33 (42,3%)	49 (40,8%) p=0,6
CHD	4 (9,5%)	6 (7,7%)	10 (8,3%) p=0,7
VHD	3 (7,1%)	4 (5,1%)	7 (5,8%) p=0,6

La prevalenza di diabete mellito è risultata la seguente nelle due popolazioni di pazienti, senza una correlazione significativa (p= 0,2) con il verificarsi di interventi del Device:

Diabete	Shock/ATP	No Shock/ATP	TOT
Si	10 (23,8%)	27 (34,6%)	37 (30,8%)
No	32 (76,2%)	51 (65,4%)	83 (69,2%)

Abbiamo preso in considerazione la presenza di alterazioni elettrocardiografiche, in particolare di fibrillazione atriale o blocco di branca sinistro (BBS). Nel gruppo di pazienti con un qualsiasi intervento del Device si osservava una maggiore prevalenza di FA (14,3% vs 10,3%), mentre si rileva una minore frequenza percentuale del BBS (9,5% vs 17,9%); tali risultati sono in entrambi i casi non statisticamente significativi (rispettivamente: P= 0,51 e P=0,22).

FA	Shock/ATP	No Shock/ATP	TOT
Si	6 (14,3%)	8 (10,3%)	14 (11,7%)
No	36 (85,7%)	70 (89,7%)	106 (88,3%)

P=0,5

BBS	Shock/ATP	No Shock/ATP	TOT
Si	4 (9,5%)	14 (17,9%)	18 (15%)
No	38 (90,5%)	64 (82,1%)	102 (85%)

p=0,2

Si può osservare che le percentuali nei due gruppi di pazienti che assumevano Beta-bloccanti e digitale sono sovrapponibili, essendo i pazienti trattati con Beta bloccante il 97,6% di quelli con shock/ATP e il 98,7% di quelli senza shock/ATP; allo stesso modo, i pazienti trattati con Digitale erano rispettivamente il 42,9% e il 43,6%. Nel caso dell'amiodarone, invece, vi è una maggior percentuale di utilizzo del farmaco nei pazienti che hanno avuto shock o ATP (21,4% vs 16,7%); tale discrepanza non raggiunge comunque la significatività statistica.

Beta bloccanti	Shock/ATP	No Shock/ATP	TOT
Si	41 (34,7%)	77 (65,3%)	118 (100%)
No	1 (50%)	1 (50%)	2 (100 %)

p=0,6

Digitale	Shock/ATP	No Shock/ATP	TOT
Si	18 (65,4%)	34 (34,6%)	52 (100%)
No	24 (35,3%)	44 (64,7%)	68 (100%)

p=0,9

Amiodarone	Shock/ATP	No Shock/ATP	TOT
Si	9 (40,9%)	13 (59,1%)	22 (100%)
No	33 (33,6%)	65 (66,3%)	98 (100%)

p=0,5

Sono stati confrontati parametri ecocardiografici, clinici, bioumorali e terapeutici nei due gruppi di pazienti con o senza interventi dell'ICD.

Per quanto riguarda le variabili ECOcardiografiche, l'EF si è rivelata maggiore nei pazienti che non hanno avuto interventi ($30,1 \pm 6,6\%$ vs $28,6 \pm 6,3\%$), comunque in assenza di significatività statistica ($p=0,22$). L'EDV risultava maggiore nei pazienti con un qualsiasi intervento ($198,8 \pm 64,4$ ml vs $172,8 \pm 56,9$ ml) in questo caso statisticamente significativa ($p=0,02$). Non statisticamente significative sono state invece le differenze nei valori di TAPSE, la quale è risultata leggermente maggiore nei pazienti con interventi dell'ICD ($19,4 \pm 3,9$ mm vs $17,7 \pm 4$ mm, $P=0,06$), e della PAPs, che risultava simile nei due gruppi (38 ± 10 mmHg nei pazienti senza interventi e $37,5 \pm 9,5$ mmHg in quelli con interventi, $p=0,4$).

	Shock/ATP	No Shock/ATP	p
Età	65,65+-9,6	68,31+-9	0,14
Peso	83,23+-14,9	76,34+-15,1	0,019
NYHA	2+-0,6	2,2+-0,7	0,18
EF	28,6+-6,3	30,1+-6,6	0,22
EDV	198,8+-64,4	172,8+-56,9	0,02
TAPSE	19,4+-3,9	17,7+-4	0,06
PAPs	37,5+-9,5	38+-10	0,4
Creatinina	1,1+-0,3	1,2+-0,5	0,58
Clr. Creat. CG	79,7+-31,6	67+-28	0,027
Na	139,4+-2	139,6+-3	0,7
K	4,5+-0,4	4,6+-0,5	0,17
Furosemide	409,5+-480,3	479,5+-606,3	0,46

La funzionalità renale è stata valutata mediante il dosaggio della creatininemia e la clearance della creatinina, calcolata con la formula di Cockcroft-Galut; i valori di creatinina non hanno mostrato

differenze rilevanti nei due gruppi, mentre la clearance è risultata superiore ($79,7 \pm 31,6$ ml/min vs 67 ± 28 ml/min) nei pazienti che hanno avuto interventi del Device rispetto al gruppo senza interventi: quest'ultimo dato ha mostrato significatività statistica ($p=0,027$).

Per quanto riguarda i valori plasmatici degli elettroliti, non sono state evidenziate differenze significative nei due gruppi di pazienti: la sodiemia è risultata $139,4 \pm 2$ mEq/l nei pazienti con interventi e $139,6 \pm 3$ mEq/l nei pazienti senza interventi, in assenza di significatività statistica ($P=0,7$); anche nel caso della potassemia non si sono riscontrate differenze di rilievo, con valori rispettivamente $4,5 \pm 0,4$ mEq/l e $4,6 \pm 0,5$ mEq/l ($P=0,17$).

Andamento nel tempo delle variabili discrete nei pazienti

	No Shock/ATP	Shock/ATP	Sig. stat.
	1 anno	5 anni	1 anno
NYHA	2,15	2	1,98
EF	30,14	34,87	28,6
EDV	172,8	160,7	198,8
TAPSE	17,7	18,4	19,4
PAPs	38,06	38,37	37,48
Creatinina	1,23	1,48	1,13
Cle. Cr. CG	67	59	79,74
K	4,61	4,61	4,48
Furosemide	479,6	480,7	409,5

Tabella variabili discrete a un 1 anno e a 5 anni di follow up (media nel campione)

DISCUSSIONE

Confronto ICD e CRT-D

Dallo studio emerge che il numero totale di pazienti che hanno presentato almeno un episodio aritmico ventricolare, interrotto dall'ICD mediante DC-shock o ATP, durante un follow up di 5 anni è stato di 42 pz. su 120, pari al 35 % della popolazione in esame.

Dall'analisi statistica emerge una differenza di mortalità tra i pazienti con ICD monocamerale e quelli con ICD-CRT, con una maggiore mortalità nei secondi rispetto ai primi pur in assenza di significatività statistica (19% vs 14,6%). In letteratura i dati sulla mortalità complessiva, pur essendo stati molto dibattuti, sono più o meno concordi nel ritenere la resincronizzazione cardiaca associata all'ICD come un fattore di diminuzione della mortalità per ogni causa rispetto al solo ICD^{69, 70}. Il dato riscontrato nel nostro studio può essere giustificato alla luce del fatto che i pazienti portatori di ICD-CRT presentassero un'età significativamente più avanzata dei pazienti nel gruppo con ICD monocamerale (69,37 vs 63,55).

La mortalità cardiaca risultava invece maggiore nei pazienti con ICD monocamerale, anche se solo del 2% (12,1% vs 10,2%) e in assenza di significatività statistica; in questo caso, il risultato è concorde con quelli degli studi comparativi, i quali, oltre che una diminuzione della mortalità totale, evidenziano anche una riduzione della percentuale di morte cardiaca nei pazienti con ICD-CRT⁵⁵.

Anche il numero di ricoveri per riacutizzazione di scompenso cardiaco, nell'arco dei 5 anni di follow up, è maggiore nei pazienti non sottoposto a resincronizzazione cardiaca; infatti nel gruppo ICD il numero di pazienti ricoverati per SCC è stato 21 (48,9 %) contro 19 (24,1 %) nel gruppo ICD-CRT, valore statisticamente significativo ($p=0,006$), come già dimostrato in letteratura sia nei pazienti in

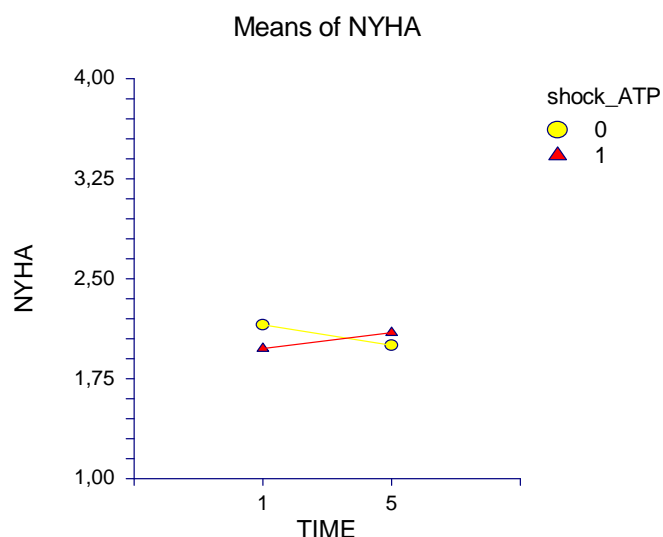
classe NYHA 2 e 3^{71, 72}, che nei pazienti in scompenso cardiaco avanzato (classe 4)⁷³.

Per quanto riguarda l'incidenza di aritmie ventricolari interrotte dal Device mediante DC-shock/ATP nelle due popolazioni di pazienti è stata riscontrata una maggiore prevalenza di interventi nei pazienti portatori di ICD monocamerale (51,2% vs 26,6%). Questo sta a significare che la CRT-D, attraverso la sincronizzazione ventricolare e il rimodellamento inverso, migliora la prognosi del paziente e quindi riduce la probabilità di insorgenza di aritmie ventricolari sostenute. Questo in linea con i risultati finora raccolti in merito in letteratura. In particolare, in uno studio del 2008⁷⁴, è emersa l'efficacia della terapia di resincronizzazione nel ridurre la probabilità di sviluppo di aritmie e di conseguenza l'intervento del Device.

Considerando i parametri ECOcardiografici, non si osservano differenze statisticamente significative tra i pazienti sottoposti a CRT-D e ICD al momento dell'impianto. Infatti la FE all'impianto tra ICD e CRT-D era rispettivamente $28 \pm 4\%$ vs $29 \pm 6\%$ con $p=0,17$; l'EDV era 176 ± 47 ml vs 185 ± 66 ml con $p=0,38$ e la PAPs 36 ± 9 mmHg vs 29 ± 7 mmHg con $p=0,13$.

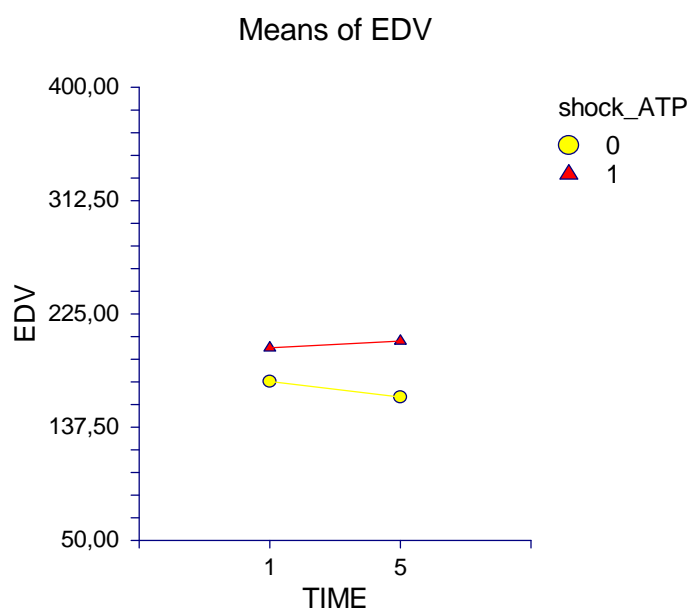
Nei due gruppi di pazienti è stato confrontato l'andamento nell'arco del periodo di follow-up della sintomatologia, valutata come classe funzionale NYHA, dei parametri ecocardiografici e della funzione renale.

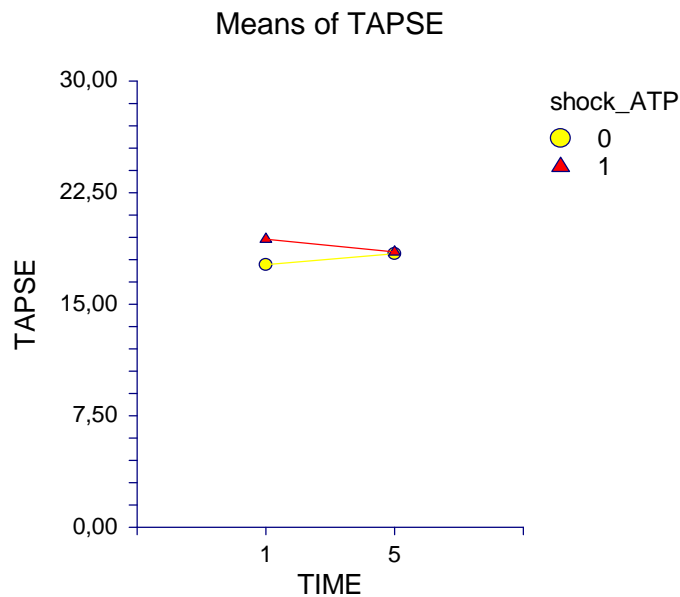
Nel gruppo di pazienti in cui non si verificavano interventi dell'ICD, la NYHA media diminuiva, durante il periodo di osservazione, da 2,15 a 2,0, mentre nel gruppo con shock o ATP si osservava un incremento da 1,98 a 2,10; la differenza nell'andamento nel tempo della classe NYHA tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa, con $p=0,038$.



Per quanto riguarda i parametri ecocardiografici, l'EDV è andato incontro a una riduzione (da 172,81 ml a 160,70 ml) nel gruppo senza shock o ATP; nei pazienti che hanno sperimentato interventi del device, invece, si è osservato un aumento del volume telediastolico, da 198,76 ml a 204 ml. Anche in questo caso, l'andamento del parametro nel tempo differiva in modo statisticamente significativo ($p=0,020$) nei due gruppi.

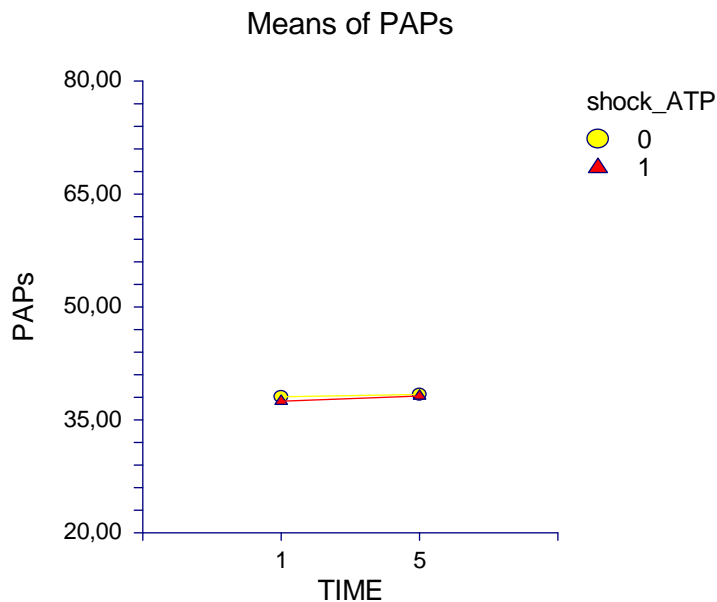
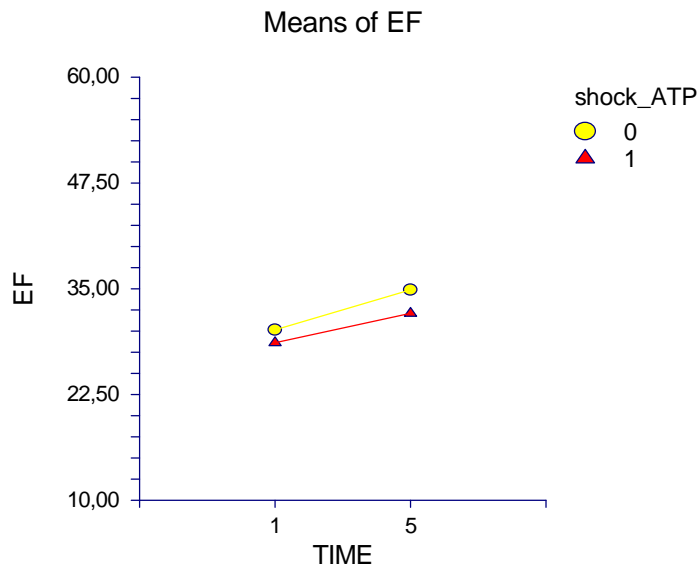
Si è osservata inoltre una differenza significativa nell'andamento della TAPSE ($p=0.030$), con un incremento nel gruppo senza interventi del device da 17,66 mm a 18,40 mm e una diminuzione da 19,37 mm a 18,51 mm nel gruppo con shock/ATP.





In entrambe le popolazioni di pazienti la frazione d'eiezione ha subito un lieve incremento nell'arco del periodo di follow-up, passando da 30,14% a 34,87% nei pazienti senza interventi dell'ICD e da 28,62% a 32,10% nei pazienti con shock/ATP, senza differenze significative nell'andamento nel tempo.

Anche l'andamento della PAPs non differiva in modo rilevante nei due gruppi, con valori sostanzialmente sovrapponibili all'inizio e alla fine del periodo di follow-up (da 38,06 mmHg a 38,37 mmHg nei pazienti senza interventi, da 37,48 mmHg a 38,17 mmHg nei pazienti senza interventi).



La funzione renale non ha mostrato differenze rilevanti di andamento nei due gruppi: i livelli plasmatici di creatinina passavano da 1,23 mg/dl a 1,48 mg/dl tra i pazienti che non subivano interventi dell'ICD e da 1,13 mg/dl a 1,25 mg/dl nei pazienti con interventi del device, mentre la clearance (calcolata secondo la formula di Cockcroft-Gault) variava da 67,02 ml/min nel primo gruppo e da 79,74 a 70,48 ml/min nel secondo gruppo.

CONCLUSIONI

I risultati ottenuti ci permettono di affermare che nei pazienti con scompenso cardiaco le aritmie ventricolari costituiscono ancora una problematica rilevante, sia perché sono indicative di una patologia cardiaca in progressione, sia per il fatto di essere potenzialmente responsabili di morte cardiaca improvvisa. L'ICD rappresenta sicuramente un dispositivo efficace nel trattare le aritmie ventricolari e conseguentemente ridurre la mortalità. Nel nostro studio è infatti intervenuto almeno una volta nel 35% della popolazione considerata, interrompendo aritmie che si sarebbero rivelate fatali, dimostrando quindi di essere un dispositivo salvavita. L'associazione con la terapia di resincronizzazione (CRT-D) rappresenta un valore in più in quei pazienti la cui funzione ventricolare è particolarmente depressa e la contrazione dei ventricoli non è sincrona; essa è in grado, mediante il rimodellamento inverso, di inibire il substrato aritmogenico, ciò è testimoniato da una minor erogazione di DC-shock nel corso del follow up di questi pazienti e conseguentemente una minor mortalità per cause cardiache rispetto al solo ICD. A questa minore mortalità cardiaca corrisponde anche un miglioramento della clinica, espresso da una riduzione della classe NYHA di appartenenza durante il periodo di follow up.

In accordo con la letteratura a CRT-D si è dimostrata efficace nel ridurre la percentuale di ricoveri per riacutizzazione di scompenso cardiaco.

Fattori predittori di un maggior numero di aritmie ventricolari si sono dimostrati l'EDV, in relazione alla partecipazione diretta nel rimodellamento cardiaco; al contrario non abbiamo identificato altri parametri ecocardiografici (TAPSE o PAPs) o bio umorali (

elettroliti, funzionalità renale) che potevano predire un'aumentata tendenza all'insorgenza di aritmie ventricolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E, Zipes DP. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia, Penn. ; London: Saunders; 2005.
2. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013; **113**(6): 646-59.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; **127**(1): e6-e245.
4. Houmsse M, Franco V, Abraham WT. Epidemiology of sudden cardiac death in patients with heart failure. *Heart Fail Clin*. 2011; **7**(2): 147-55, vii.
5. Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, Gersh BJ. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2010; **7**(4): 216-25.
6. Implantable cardioverter defibrillators. Prophylactic use: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2005; **5**(14): 1-74.
7. Alter P, Waldhans S, Plachta E, Moosdorf R, Grimm W. Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; **28**(9): 926-32.
8. Simmers TA, Bracke FA. [The implantable cardiac defibrillator: indications and complications]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013; **157**(47): A6328.
9. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, Epstein AE, Heidenreich PA, Jessup M, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Heart Rhythm*. 2013; **10**(4): e11-58.
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; **128**(16): e240-319.
11. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008; **10**(10): 933-89.
12. Emdin M, Vergaro G, Giannoni A, Passino C. [Adrenergic activation in heart failure: blockade or rebalance?]. *G Ital Cardiol*. 2010; **11**(3): 229-32.
13. Murphy MB, Centro di fisiologia clinica e ipertensione., Merck Sharp & Dohme International. Symposium on the renin-angiotensin-aldosterone system : treatment of hypertension and heart failure : satellite symposium of the First European Meeting on Hypertension, 28 May 1983, Milan, Italy. London ; New York: Gower Academic Journals; 1983.
14. Volpe M, Tocci G, Pagannone E. [Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure]. *Ital Heart J*. 2005; **6 Suppl 1**: 16S-23S.
15. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; **33**(14): 1787-847.

16. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol*. 2008; **101**(7): 1016-22.
17. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007; **115**(12): 1563-70.
18. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001; **22**(16): 1374-450.
19. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006; **114**(10): e385-484.
20. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. The problem of out-of-hospital cardiac-arrest prevalence of sudden death in Europe today. *Am J Cardiol*. 1999; **83**(5B): 88D-90D.
21. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol*. 1997; **30**(6): 1500-5.
22. Minino AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep*. 2011; **59**(10): 1-126.
23. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998; **97**(1): 48-54.
24. Cleland JG, Chattopadhyay S, Khand A, Houghton T, Kaye GC. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2002; **7**(3): 229-42.
25. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation*. 1993; **88**(6): 2953-61.
26. Rordorf R, Vicentini A, Savastano S, Gandolfi E, Landolina M. [Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy]. *G Ital Cardiol*. 2010; **11**(10 Suppl 1): 32S-6S.
27. Delise P, Sciarra L. [The problem of sudden death in heart failure]. *Ital Heart J*. 2005; **6 Suppl 1**: 24S-33S.
28. Hallstrom AP, Cobb LA, Yu BH, Weaver WD, Fahrenbruch CE. An antiarrhythmic drug experience in 941 patients resuscitated from an initial cardiac arrest between 1970 and 1985. *Am J Cardiol*. 1991; **68**(10): 1025-31.
29. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991; **324**(12): 781-8.
30. Epstein AE, Hallstrom AP, Rogers WJ, Liebson PR, Seals AA, Anderson JL, et al. Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide, and moricizine after myocardial infarction. The original design concept of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *Jama*. 1993; **270**(20): 2451-5.
31. Amann FW. [Can sudden death be prevented by drugs?]. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1990; **79**(39): 1142-8.
32. Bashir Y, Paul VE, Griffith MJ, Sneddon JF, Farrell TG, Ward DE, et al. A prospective study of the efficacy and safety of adjuvant metoprolol and xamoterol in combination with

amiodarone for resistant ventricular tachycardia associated with impaired left ventricular function. *Am Heart J*. 1992; **124**(5): 1233-40.

33. Rajman I, Kendall MJ. Sudden cardiac death and the potential role of beta-adrenoceptor-blocking drugs. *Postgrad Med J*. 1993; **69**(818): 903-11.

34. Kuck KH. [Anti-arrhythmia therapy after myocardial infarct: preliminary results of EMIAT and CAMIAT studies]. *Z Kardiol*. 1996; **85 Suppl 6**: 107-13.

35. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, Camm AJ, Cairns JA, Julian DG, et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation*. 1999; **99**(17): 2268-75.

36. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, Bauersachs J, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J*. 2012; **33**(22): 2782-95.

37. Brachmann J, Hilbel T, Schols W, Beyer T, Schweizer M, Sterns L, et al. [The implantable cardioverter/defibrillator (ICD). Developments up to the present time and future perspectives]. *Herz*. 1994; **19**(5): 246-50.

38. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *Jama*. 2002; **288**(24): 3115-23.

39. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med*. 1997; **337**(22): 1576-83.

40. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000; **101**(11): 1297-302.

41. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000; **102**(7): 748-54.

42. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000; **21**(24): 2071-8.

43. Tang AS, Ross H, Simpson CS, Mitchell LB, Dorian P, Goeree R, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society position paper on implantable cardioverter defibrillator use in Canada. *Can J Cardiol*. 2005; **21 Suppl A**: 11A-8A.

44. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005; **112**(12): e154-235.

45. Moss AJ. Background, outcome, and clinical implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT). *Am J Cardiol*. 1997; **80**(5B): 28F-32F.

46. Klein HU, Reek S. The MUSTT study: evaluating testing and treatment. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000; **4 Suppl 1**: 45-50.

47. Coats AJ. MADIT II, the Multi-center Autonomic Defibrillator Implantation Trial II stopped early for mortality reduction, has ICD therapy earned its evidence-based credentials? *Int J Cardiol*. 2002; **82**(1): 1-5.

48. Ashwath ML, Sogade FO. Ejection fraction and QRS width as predictors of event rates in patients with implantable cardioverter defibrillators. *South Med J*. 2005; **98**(5): 513-7.

49. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and

Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail*. 2000; **6**(3): 276-85.

50. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003; **41**(10): 1707-12.

51. Grimm W. Clinical trials of prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy: what have we learned and what can we expect from future trials? *Card Electrophysiol Rev*. 2003; **7**(4): 463-7.

52. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, Al-Khatib SM, Tsiatis AA, Cowper PA, et al. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation*. 2006; **114**(2): 135-42.

53. Poole JE. New indications for implantable defibrillator therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2006; **8**(5): 330-5.

54. Hallstrom AP, Wyse DG, McAnulty J. Clinical criteria for predicting benefit of ICD/PM in post myocardial infarction patients: an AVID and CAST analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008; **23**(3): 159-66.

55. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004; **351**(24): 2481-8.

56. Wilkoff BL, Hess M, Young J, Abraham WT. Differences in tachyarrhythmia detection and implantable cardioverter defibrillator therapy by primary or secondary prevention indication in cardiac resynchronization therapy patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; **15**(9): 1002-9.

57. Grimm W, Menz V, Hoffmann J, Timmann U, Funck R, Moosdorf R, et al. Complications of third-generation implantable cardioverter defibrillator therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999; **22**(1 Pt 2): 206-11.

58. Freedenberg V, Thomas SA, Friedmann E. Anxiety and depression in implanted cardioverter-defibrillator recipients and heart failure: a review. *Heart Fail Clin*. 2011; **7**(1): 59-68.

59. Prasad K, Kishore AG, Anderson MH, Ward DE, Rowland E, Gill JS, et al. Inappropriate shocks in patients receiving internal cardioverter-defibrillators for malignant ventricular arrhythmias. *Indian Heart J*. 1997; **49**(4): 403-7.

60. Prasad K, Kishore AG, Anderson MH, Ward DE, Rowland E, Gill JS, et al. Inappropriate shocks in patients receiving internal cardioverter-defibrillators for malignant ventricular arrhythmias. *Indian Heart J*. 1997; **49**(4): 403-7.

61. Dichtl W, Wolber T, Paoli U, Brullmann S, Stuhlinger M, Berger T, et al. Appropriate therapy but not inappropriate shocks predict survival in implantable cardioverter defibrillator patients. *Clin Cardiol*. 2011; **34**(7): 433-6.

62. Arya A, Piorkowski C, Kircher S, Sommer P, Bollmann A, Gaspar T, et al. Results of recent studies in catheter ablation of ventricular tachycardias: in whom to abandon the ICD? *Herz*. 2009; **34**(7): 539-44.

63. Cevik C, Perez-Verdia A, Nugent K. Implantable cardioverter defibrillators and their role in heart failure progression. *Europace*. 2009; **11**(6): 710-5.

64. Borne RT, Varosy PD, Masoudi FA. Implantable cardioverter-defibrillator shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches. *JAMA Intern Med*. 2013; **173**(10): 859-65.

65. Lavalley C, Pandozi C, Santini M. [Defibrillator implantation associated with ventricular arrhythmia ablation: an emerging hybrid approach]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012; **13**(2): 110-7.

66. Droogan C, Patel C, Yan GX, Kowey PR. Role of antiarrhythmic drugs: frequent implantable cardioverter-defibrillator shocks, risk of proarrhythmia, and new drug therapy. *Heart Fail Clin*. 2011; **7**(2): 195-205, viii.

67. Credner SC, Klingenhoben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 1998; **32**(7): 1909-15.
68. Deneke T, Israel CW, Krug J, Nentwich K, Muller P, Mugge A, et al. [Indications for catheter ablation of ventricular tachycardia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013; **138**(39): 1952-6.
69. Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V, Ziegelmann PK, Beck-da-Silva L, Rohde LE. Mortality reduction of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in heart failure: an updated meta-analysis. Does recent evidence change the standard of care? *J Card Fail*. 2011; **17**(10): 860-6.
70. Tu RH, Peng RL, Zhong GQ, Wu WF, Chen L, Liang YY. [A systematic review and meta-analysis on efficacy and safety of cardiac resynchronization therapy alone or in combination with implantable cardioversion defibrillation in patients with mild to severe heart failure]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2013; **41**(2): 161-70.
71. Fox M, Mealing S, Anderson R, Dean J, Stein K, Price A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cardiac resynchronisation (biventricular pacing) for heart failure: systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2007; **11**(47): iii-iv, ix-248.
72. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010; **363**(25): 2385-95.
73. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation*. 2007; **115**(2): 204-12.
74. Di Biase L, Gasparini M, Lunati M, Santini M, Landolina M, Boriani G, et al. Antiarrhythmic effect of reverse ventricular remodeling induced by cardiac resynchronization therapy: the InSync ICD (Implantable Cardioverter-Defibrillator) Italian Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2008; **52**(18): 1442-9.

Ringraziamenti

Un ringraziamento speciale alla Prof.ssa Mariotti per la sua pazienza e il sostegno ricevuto durante tutto il lavoro.

Ringrazio il Dott. Giordano e la Dott.ssa Favilli per la loro disponibilità e l'importante aiuto ricevuto durante la stesura della Tesi.

Un grazie di cuore ai miei Genitori per i sacrifici che hanno sempre fatto per me.

Grazie ai miei nonni Giovanni, Wilma e Horst che avrebbero voluto essere presenti. Grazie anche a mia nonna Maria Grazia.

Un ringraziamento alla Marina Militare per l'occasione che mi ha dato e per la fiducia riposta su di me.

Infine ringrazio S., un amico speciale che mi è stato accanto per 13 anni. A lui il ringraziamento più importante, per tutto quello che mi ha fatto capire e perché senza di lui non avrei raggiunto i miei obiettivi.